

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
Campinas - 04/1988

*Thomson MS Lab*

TÍTULO

“ESTUDO DA REATIVIDADE DE ÍONS E  
MOLÉCULAS POR COLISÕES  
DISSOCIATIVAS E REAÇÕES ÍON-  
MOLÉCULA EM FASE GASOSA VIA  
ESPECTROMETRIA DE MASSAS  
PENTAQUADRUPOLOAR”

Marcia de Carvalho

TESE DE DOUTORADO



Orientação: Prof. Dr. Marcos N. Eberlin

58 20 249

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

## **COMISSÃO JULGADORA**

### **Titulares:**

**José Manuel Riveros Nigra**

**Instituto de Química - USP**

**Rodinei Augusti**

**Departamento de Química - ICEX -UFMG**

**Célio Pasquini**

**Instituto de Química - DQA - UNICAMP**

**Rogério Custódio**

**Instituto de Química - DFQ - UNICAMP**

### **Suplentes:**

**Paulo José Samenho Moram**

**Instituto de Química - DQO - UNICAMP**

**Luiz Carlos Dias**

**Instituto de Química - DQO - UNICAMP**

*É urgente eliminarmos da mente humana a ingênua ilusão de que seja possível sair da grave crise em que estamos envolvidos, usando o mesmo pensamento que lhe deu origem.*

*A. Einstein*

*Dedico este trabalho em agradecimento à minha filha Michele pela sua infinita bondade em me aceitar como mãe. A sua presença ao meu lado é uma constante fonte de experiências e aprendizados que, seguramente, têm sido a força motrix que me impulsiona a rever meus valores e trabalhar na minha reforma íntima.*

## **AGRADECIMENTOS**

- Ao CNPq pela bolsa de doutorado;
- À FAPESP pela bolsa adicional de doutorado;
- À amiga e orientadora Profa. Dra. Concetta Kascheres (Connie) pela confiança depositada ao me oferecer este projeto;
- Ao Prof. Dr. Marcos N. Eberlin pela dedicada orientação e valiosas sugestões que muito auxiliaram no desenvolvimento deste trabalho;
- Ao Aparecido (Cidão) pela ajuda “técnica” prestada nos momentos necessários;
- À amiga Zelinda e Regina pelos momentos de descontração os quais foram muito valiosos e não serão esquecidos;
- Ao Fábio, Roberto e Frazato (técnicos eletrônicos do CEMEC) por consertarem o “penta” com rapidez e eficiência nos seus momentos de “crise comportamental”;
- Aos companheiros do grupo de trabalho pela eventual ajuda, troca de idéias e agradável convivência durante o desenvolvimento deste projeto. Em especial ao Fábio pela ajuda na utilização e entendimento de como funcionam os “misteriosos” programas de cálculos mecânico-quânticos.
- Ao Valmir por seu amor, compreensão e incentivo nos momentos críticos passados no decorrer deste trabalho
- Aos meus pais pela amorosa confiança depositada em minha pessoa e pela abençoada convivência de todos estes anos...
- À todos que, direta ou indiretamente, colaboraram no desenvolvimento deste projeto.

## **CURRICULUM VITAE**

### **I - FORMAÇÃO ACADÊMICA**

**GRADUAÇÃO:** Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas pelo Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, concluído em 1988.

### **PÓS-GRADUAÇÃO:**

**Mestrado** - Universidade Estadual de Campinas - Concluído em 28/08/92

Título: "*Redução enantiosseletiva de propiofenona, acetofenona e  $\alpha$ -halo derivados com Fermento de Pão.*"

Resumo: Reduções microbiológicas de cetonas proquirais vem sendo empregadas no preparo de álcoois opticamente ativos. Estes podem ser utilizados na síntese de fármacos de grande importância. Esta técnica vem assumindo, nos últimos anos, um papel estratégico na síntese destes álcoois, uma vez que oferece vantagens em relação as sínteses convencionais. A exemplo, é eliminado a etapa de resolução de racematos já que o produto é obtido em sua forma enantiomérica pura. A utilização do fermento do pão (*S. cerevisiae*) para tal preparação implica em vantagens como grande disponibilidade no mercado, baixo custo e fácil manipulação.

Júnior O.P.; Camorlato M.H.; Pedroso. P.R.; Moran P.J.S.; Rodrigues J.A.R.; Carvalho M. de *Processo de preparação de crisotila de alta superfície específica e crisotila obtida*, INPE 8903849, CEDAI 17329.

### **II - CURSOS A NÍVEL DE PÓS-GRADUAÇÃO**

1- "Métodos Físicos Aplicados a Química Orgânica"

Prof. Dr. Roberto Rittner Neto

2- "Química Orgânica Avançada"

Profª Drª Anita Marsaioli

3- "Introdução à Espectrometria de Massas"

Profª Drª Concetta Kascheres

4- "Sínteses Orgânicas"

Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli

5- "Orbitais Moleculares Aplicados"

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Concetta Kascheres e Prof. Dr. Albert James Kascheres

6- "Planejamento Experimental e Tratamento de Dados Químicos"

Prof. Dr. Roy E. Bruns

### III - PARTICIPAÇÃO e/ou COMUNICAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

1- Rodrigues J. A. R.; Carvalho M. de; Sorrilha A. E. P. M.; *"N- Substituição Aromática Intramolecular via Ions Arilnitrenios - Síntese de Indóis"*, II Encontro Brasileiro de Síntese Orgânica, Porto Alegre, RS., Novembro de 1987.

2- Rodrigues J. A. R.; Carvalho M. de; Sorrilha A. E. P. M.; *"N- Substituição Aromática Intramolecular via Ions Arilnitrenios - Síntese de 5-H-Dibenzo [b,f] azepinas"*, II Encontro Brasileiro de Síntese Orgânica, Porto Alegre, RS., Novembro de 1987.

3- Carvalho M. de; Rodrigues J. A. R.; Moran P. J. S.; *"Perda da Estereosseletividade na Redução Microbiológica da Acetofenona Utilizando-se Fermento de Pão"*, VI Encontro Interno Estudantil de Pesquisa UNICAMP, Campinas, SP, Outubro de 1988.

4- Moran P. J. S.; Rodrigues J. A. R.; Carvalho M. de; Marques M., *"Asymmetric Reduction of W-Substituted-Acetophenone - II. Fermenting Baker's Yeast Without Addition of Sucrose"*, III Encontro Brasileiro de Síntese Orgânica, São Carlos, SP, Janeiro de 1989. Resumo publicado no Abstracts do 3rd Brazilian Meeting on Organic Synthesis, pag. 77.

5- Moran P. J. S.; Rodrigues J. A. R.; Carvalho M. de; Okamoto M. T. *"Considerações Mecanísticas sobre a Redução de w-haloacetofenona por S. cerevisiae"*, 13<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Caxambu, MG, maio de 1990.

6- Brenelli E. C. S. ; Carvalho M. de; Okubo M. T.; Marques M.; Moran P. J. S.; Rodrigues J. A. R. *"Enantioselective Synthesis of (-)-(R)-1-Phenylethanolamines Using Baker's Yeast Reduction of Some  $\alpha$ -Substituted Methyl Phenyl Ketones"*, International

Symposium on Enzymes in Organic Synthesis, New Delhi, India (1992), Resumo OC 45.

7- Moran P. J. S.; Carvalho M. de; Rodrigues J. A. R.; e Aleixo L. M. "*Processo por Transferência de Hidreto versus Transferência de Elétrons na Redução de  $\alpha$ -Iodoacetofenona por Fermento de Pão*", 16<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Caxambu, (1993), Resumo QB-03.

8- Carvalho M. de; Kascheres C. "*Reações Íon-Molécula de Enaminonas em Fase Gasosa via Espectrometria de Massas Sequencial: Um Estudo de Reatividade. Parte I.*", 17<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Caxambu, (1994), Resumo QO-158.

9- Carvalho M. de; Kascheres C. "*Reações Íon-Molécula de Enaminonas em Fase Gasosa via Espectrometria de Massas Sequencial: Um Estudo de Reatividade. Parte II.*", 18<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Caxambu, (1995), Resumo QO-071.

10- Carvalho M. de; Kascheres C. "*Reações Íon-Molécula de Enaminonas em Fase Gasosa via Espectrometria de Massas Sequencial: Um Estudo de Reatividade. Parte III.*", 19<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Poços de Caldas, (1996), Resumo QO-178.

11- Carvalho M. de; Eberlin M. N.; Kascheres C. "*Distinção dos Íons Isômeros  $O=C=N^+=C=O$  e  $O=C=C=N^+=O$  através de Colisões Dissociativas e Reações Íon-Molécula Seletivas*", 19<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Poços de Caldas, (1996), Resumo QO-179.

#### **IV - PUBLICAÇÕES**

1- Carvalho M. de; Okamoto M. T.; Moran P. J. S.; Rodrigues J. A. R. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2073.

2- Brenelli E. C. S.; Carvalho M. de; Okubo M. T.; Moran P. J. S.; Rodrigues J. A. R.; Sorrilha A. E. P. M. *Ind. J. Chem.* **1992**, *31B*, 821.

- 3- Aleixo L. M.; Carvalho M. de; Moran P. J. S.; Rodrigues J. A. R. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1637.
- 4- Humeres J. J. E. *Atualidades de Físico-Química Orgânica*, Universidade Federal de Santa Catarina: Santa Catarina, **1995**.
- 5- Carvalho M. de; Moraes L. A. B.; Kascheres C.; Eberlin M. N. *J. Mass Spectrom.* **1997**, 32, 1137.
- 6- Carvalho M. de; Juliano V. F.; Kascheres C.; Eberlin M. N. *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1997**, 2347.
- 7- Carvalho M. de; Gozzo F. C.; Moraes L. A. B.; Mendes M. A.; Sparrapan R.; Kascheres C.; Eberlin M. N. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 00.
- 8- Gozzo F. C.; Carvalho M.; Mendes M. A.; Sparrapan R.; Eberlin M. N. *J. Org. Chem.*; no prelo.

## ÍNDICE

⊕ Símbolos e Abreviações	1
📁 Resumo	2
📁 Abstract	4
● Capítulo I: Objetivos	L1
📖 Capítulo II: Introdução	II.1
II.1. Breve Histórico	II.1
II.2. Obtenção de um Espectro de Massas em Dispositivos Quadrupolares	II.3
II.3. Espectrometria de Massas Pentaquadrupolar	II.5
II.4. Cálculos Mecânico-Quânticos	II.1.1
II.5. Bibliografia	II.5
✍ Capítulo III: Metodologia	III.1
III.1. Considerações Gerais	III.1
III.2. Adição de Cátion Metálico em Enaminonas	III.2
III.3. Distinção de Íons Isômeros	III.4
III.4. Cálculos Mecânico-Quânticos	III.5
III.5. Bibliografia	III.7
 Capítulo IV: Adição Eletrofílica em Enaminonas na Fase Gasosa	
Relevância	IV.1
IV.1. Introdução	IV.1
IV.2. Resultados e Discussão	IV.3
IV.2.A. Reatividade da Enaminona <b>1</b> em Reações Íon-Molécula	IV.3
IV.2.B. Reatividade da enaminona <b>2</b> em Reações Íon-Molécula	IV.14

IV.2.C. Dirigindo a Alquilação:	
O-Alquilação vs C-Alquilação vs N-Alquilação	IV.19
IV.3. Resumo dos Resultados	IV.21
IV.4. Bibliografia	IV.23



**Capítulo V: Caracterização e Distinção de Íons Isômeros em Reações**

**Íon-Molécula e CID de Baixa Energia**

Relevância V.1

V.1. Introdução: Íons Acílio  $O=C=N=C=O^+$  5 e  $O=C=C=N=O^+$  6 V.1

V.1.A Resultados e Discussão V.2

V.1.B Escolha do Precursor do Íon 5 V.2

V.1.C. Cálculos Mecânico-Quânticos dos Isóbaros de  $C_2NO_2^+$ .

    Quais São as Estruturas mais Estáveis? V.7

V.1.D. CID de Baixa Energia dos Isóbaros:

$O=C=N=C=O^+$  5 E  $O=C=C=N=O^+$  6 V.12

V.1.E. Reatividade em Reações Íon-Molécula dos Isóbaros:

$O=C=N=C=O^+$  5 E  $O=C=C=N=O^+$  6 V.14

V.1.F. Resumo dos resultados V.21

V.2. Introdução: Íons Piridínio, Pirimidínio, Furanila e tiofenila V.22

V.2.A Resultados e Discussão V.23

V.2.B. CID de Baixa Energia dos Isômeros Heterocíclicos V.23

V.2.C. Reatividade em Reações Íon-Molécula dos Isômeros Heterocíclicos V.29

V.2.D. Cálculos Mecânico-Quânticos V.37

V.2.E. Experimentos  $MS^3$  V.40

V.2.F. Resumo dos Resultados V.43

V.3. Bibliografia V.45

▣ **Capítulo VI: Conclusão Geral** VI.1

✂ **Capítulo VII: Apêndice 1** VII.1

## ⊕ SÍMBOLOS E ABREVIações

♦ B	Setor magnético;
♦ CAD	Dissociação ativada por colisão;
♦ CI	Ionização química;
♦ CID	Dissociação induzida por colisão;
♦ CMQ	Cálculos mecânico-quânticos;
♦ Ec	Energia de colisão;
♦ eV	Elétrons Volt;
♦ E	Setor eletrostático;
♦ EI	Impacto de elétrons;
♦ ERMS	Espectrometria de massas com energias definidas;
♦ $m/z$	Razão massa/carga
♦ MS	Espectrometria de massas de primeira ordem;
♦ MS <sup>2</sup>	Espectrometria de massas de segunda ordem;
♦ MS <sup>3</sup>	Espectrometria de massas de terceira ordem;
♦ MS <sup>n</sup>	Espectrometria de massas sequencial ou por estágios múltiplos ( $n=1,2,3,\dots$ );
♦ PF	Ponto de fusão;
♦ Q ou q	Dispositivo quadrupolar;
♦ QqQ	Instrumento tripoquadrupolar;
♦ QqQqQ	Instrumento pentaquadrupolar;
♦ <i>rf-only</i>	Dispositivo quadrupolar focalizador de íons;
♦ Ts	Temperatura de trabalho da sonda;
♦ u	Unidade de massa atômica;
♦ V <sub>dc</sub>	Voltagem contínua;
♦ V <sub>rf</sub>	Voltagem de radiofrequência;
♦ ZPE	Energia vibracional do ponto zero;

# “ESTUDO DA REATIVIDADE DE ÍONS E MOLÉCULAS POR COLISÕES DISSOCIATIVAS E REAÇÕES ÍON-MOLÉCULA EM FASE GASOSA VIA ESPECTROMETRIA DE MASSAS PENTAQUADROPOLAR”

Marcia de Carvalho, Concetta Kascheres e Marcos N. Eberlin

## RESUMO

Com o objetivo de se estudar a química em fase gasosa de íons e moléculas, escolheu-se como sistemas de interesse algumas enaminonas, dois íons isômeros de heterocumulenos de composição  $C_2NO_2^+$  e vários isômeros entre íons piridínicos, pirimidínicos, furânicos e tiofênicos.

Com respeito às enaminonas, esta classe de compostos foi escolhida por serem motivo de estudo sistemático em solução por parte de nosso grupo de pesquisa. Inicialmente, foi realizada a adição eletrofílica de cátion metílico em enaminonas devido ao grande interesse na determinação de sítios de alquilação em compostos polifuncionais. Os adutos metilados foram formados sob condições de ionização química (CI) com  $CH_3I$  e, posteriormente, fragmentados por dissociação induzida por colisão (CID). Do estudo dos espectros CID dos íons de interesse ( $MS^2$  e  $MS^3$ ) determinou-se os prováveis caminhos de fragmentação e, conseqüentemente, o sítio preferencial de alquilação. Experimentos com marcação isotópica bem como a espectrometria de massas com energias definidas (ERMS) foram utilizados na comprovação da viabilidade dos caminhos de fragmentação sugeridos.

Quanto aos íons isômeros  $O=C=N^+=C=O$  **5** e  $O=C=C=N^+=O$  **6**, foi possível distinguir estes íons através de reação íon-molécula diagnóstica de estrutura e por processos de dissociação via CID de baixa energia. Foram ainda realizados cálculos mecânico-quânticos ao nível G2(MP2) para investigar as estabilidades relativas e os limiares de dissociação dos oito possíveis isômeros de fórmula  $C_2NO_2^+$ . Quanto à reatividade em reações íon-molécula, os reagentes empregados foram o 2-metil-1,3-dioxolano, piridina, isopreno, 2-metoxietanol e 1,3-dioxano, uma vez que os íons **5** e **6** podem apresentar propriedades de íons acílio. Espectros de massas de alta resolução foram obtidos para confirmar a estrutura do íon **5** como sendo

$\text{O}=\text{C}=\text{N}^+=\text{C}=\text{O}$  puro ou uma mistura deste com outros isóbaros, dependendo do precursor empregado.

Finalmente, a reatividade dos íons piridínicos, pirimidínicos, furanilas e tiofenilas também foi estudada por colisões dissociativas e por experimentos de reação íon-molécula semelhantes aos aplicados para os íons 5 e 6. Paralelamente, foram realizados cálculos mecânico-quânticos de alto nível. A racionalização de todos estes dados foi utilizada na localização do sítio de carga dos íons formados e, conseqüentemente, na localização dos substituintes nos precursores originais.

**“REACTIVITY STUDY OF IONS AND MOLECULES BY COLISIONAL  
DISSOCIATIONS AND ION-MOLECULE REACTIONS IN THE GAS PHASE VIA  
PENTAQUADRUPOLE MASS SPECTROMETRY”**

Marcia de Carvalho, Concetta Kascheres and Marcos N. Eberlin

 **ABSTRACT**

To study the gas phase chemistry of ions and molecules, some enamminones, two heterocumulene  $C_2NO_2^+$  isomers and several isomers of pyridinium, pyrimidinium, furanyl and thiophenyl ions were chosen as systems of interest.

Enaminones, were chosen because they have been extensively studied in solution by our research group. Firstly, the eletrophilic addition of methyl cation in some enamminones was carried out because of the continuing interest in alkylation sites of polyfunctional compounds. The methylated adducts were obtained via chemical ionization (CI) with  $CH_3I$  and then dissociated by collisional induced dissociation (CID). The feasible fragmentation pathways were determined by studing the CID spectra ( $MS^2$  and  $MS^3$ ) of the ions which help to determine the preferencial alkylation site. Isotopic labeling experiments as well as energy resolved mass spectrometry (ERMS) were used to prove the likelihood of proposed fragmentation pathways.

The heterocumulene cations  $O=C=N^+=C=O$  **5** e  $O=C=C=N^+=O$  **6**, were characterized via structurally diagnostic ion-molecule reactions and by low energy CID. G2(MP2) *ab initio* calculations were carried out to investigate the relative stabilities and dissociation thresholds for eight  $C_2NO_2^+$  isomers. Reactions with 2-methyl-1,3-dioxolane, pyridine, isoprene, 2-methoxyethanol and 1,3-dioxane were used to investigate the reactivity of **5** and **6** ions. High resolution mass spectra were acquired to confirm the composition of the ions as being pure  $O=C=N^+=C=O$  or a mixture of this one with other isobars, depending on the employed precursor.

Finally, the reactivity of pyridinium, pyrimidinium, furanyl and thiophenyl ions was also studied by dissociative collisions and ion-molecule reactions similar to those applied for ions **5** and **6**. G2(MP2) *ab initio* calculations were also applied to these ions. The results show it is

possible to locate the charge site of heteroaromatic cations, and therefore to determine the position of the substituent in the neutral precursors.

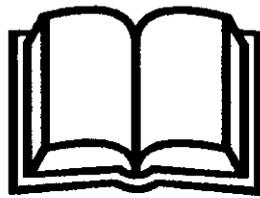
# CAPÍTULO I



## © I. OBJETIVOS

Este trabalho objetivou a determinação de sítios de reação eletrofílica de uma classe de compostos polifuncionais, no caso as enaminonas. Esta determinação deu-se pela caracterização estrutural dos produtos de reação íon-molécula via análise de seus caminhos de fragmentação. Os experimentos foram realizados através de espectrometria de massas pentaquadrupolar. Estendeu-se o uso de reações íon-molécula diagnóstica de estrutura e processos de dissociação de baixa energia na caracterização estrutural, aplicando-se na distinção dos isômeros  $O=C=N=C=O^+$  e  $O=C=C=N=O^+$ , bem como em isômeros de íons piridínicos, pirimidínicos, furanilas e tiofenilas. Como se tratam de experimentos em fase gasosa, objetivou-se também a utilização de cálculos mecânico-quânticos como uma ferramenta estratégica na quantificação das energias relativas dos isômeros e de seus limiares de dissociação, procurando verificar uma concordância com os resultados experimentais.

# CAPÍTULO II



 II. INTRODUÇÃO II.1. BREVE HISTÓRICO

Em 1911, em um trabalho pioneiro, Thomson utilizando um espectrômetro de massas observou a existência dos isótopos do neônio de massa 20 e 22u. A descoberta de formas isotópicas de elementos estáveis juntamente com avanços na área fornecidos por Aston e Dempster (1918-19), seguidos por melhorias no desempenho da instrumentação e nos métodos de formação de íons possibilitaram um grande avanço desta técnica no entendimento da estrutura molecular e atômica.<sup>1</sup> Mais tarde, na década de 45, Hipple e Condon observaram pela primeira vez a presença de íons metaestáveis em um espectro de massas, proporcionando novos avanços na área. Em seguida, o desenvolvimento da técnica de dissociação induzida ou ativada por colisão (CID ou CAD, respectivamente) permitiu um aumento significativo na abundância destes íons.<sup>2</sup> A partir daí, foram construídos equipamentos mais sofisticados com câmaras de colisão apropriadas à técnica CID, o que garantiu o desenvolvimento de uma série de instrumentos para espectrometria de massas de segunda ordem (MS/MS).<sup>3</sup> Estes instrumentos eram diferenciados de acordo com o tipo de analisador de massas, ou seja, setoriais, híbridos ou quadrupolares.<sup>4</sup> Os instrumentos quadrupolares se tornaram merecidamente populares por serem compactos, baratos e de fácil operação.<sup>5</sup> Foi, em 1978, que Yost e Enke obtiveram o primeiro experimento de MS/MS por um instrumento triploquadrupolar (QqQ).<sup>6</sup> O crescente interesse em experimentos MS/MS levou ao desenvolvimento da espectrometria de massas sequencial (MS<sup>n</sup>), e entre outras técnicas, à espectrometria pentaquadrupolar (QqQqQ).

Durante uma conferência em Cincinnati em 1986, dois grupos de pesquisa apresentaram os primeiros resultados experimentais utilizando instrumentos pentaquadrupolares, a saber, Morrison, Tedder e colaboradores<sup>7</sup> e Rolando e colaboradores.<sup>8</sup> Porém, foi somente na década seguinte que Schwartz, Schey e Cooks, ao desenvolverem um pentaquadrupolo, demonstraram os mais variados modos de varredura em MS<sup>3</sup> com aplicação direta em estudos de reações íon-molécula.<sup>9</sup> Desde então, Cooks e colaboradores têm realizado um intenso trabalho nesta área inclusive a codificação da MS<sup>n</sup>, sugerindo termos a serem utilizados pelos

pesquisadores da área, além de apresentarem todos os possíveis modos de varredura multidimensionais.<sup>10</sup> Porém, a realização de  $MS^n$  em equipamentos pentaquadrupolares apresentava baixa transmissão iônica, o que se mostrou uma importante limitação para se realizar experimentos de  $MS^3$ , acarretando longos tempos de aquisição de dados com baixa qualidade (relação sinal/ruído ruim). Em 1993, essa limitação foi solucionada com a aquisição de um instrumento com quadrupolos de alta transmissão adquirido pela UNICAMP (Figura II.1) por nosso grupo de pesquisa em colaboração com o Prof. Dr. Claudimir L. Lago (USP). Após a automatização<sup>11</sup> deste instrumento, foi possível obter na prática todo o conjunto de modos de varredura demonstrados por Cooks e colaboradores, alguns somente na teoria.<sup>10</sup> Por exemplo, os experimentos de  $MS^34D$  e  $MS^3$  de ganho e perda neutra consecutiva. Informações mais detalhadas podem ser encontradas no *Analytical Chemistry*.<sup>12</sup> De fato, pode-se dizer que o alto desempenho deste instrumento possibilitou um aumento na aplicabilidade da  $MS-QqQqQ$  em estudos de reação íon-molécula em geral.<sup>13</sup>

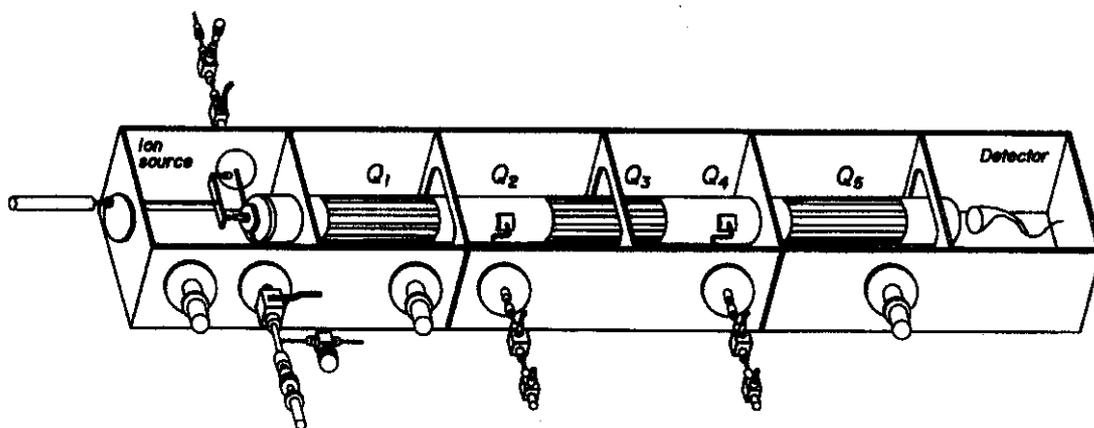


Figura II.1: Espectrômetro de massas pentaquadrupolar com quadrupolos de 3/4" de alta transmissão da Extrel - UNICAMP/1993. Q1, Q3 e Q5 são quadrupolos de análise de massas e Q2 e Q4 são quadrupolos de colisão.

## II.2. OBTENÇÃO DE UM ESPECTRO DE MASSAS EM DISPOSITIVOS QUADRUPOLARES

Um dispositivo quadrupolar consiste, fisicamente, em quatro eletrodos de secção hiperbólica dispostos radialmente. Estes eletrodos estão ligados dois a dois em um gerador de voltagem contínua ( $V_{dc}$ ) e de radiofrequência ( $V_{rf}$ ) (Figura II.2). Em um par de eletrodos é aplicado um potencial  $V_{dc}$  positivo e no outro par um potencial negativo. A combinação do potencial  $V_{dc}$  e a frequência com que o potencial  $V_{rf}$  é aplicado é responsável por este dispositivo funcionar como um filtro de massas. De fato, existe um conjunto de equações diferenciais para descrever o movimento dos íons dentro do quadrupolo, sendo que a solução destas equações indica se a trajetória de um grupo de íons vai ser estável ou não, i. é., se esse grupo de íons vai ou não chegar ao detector. Do tratamento destas equações foram definidos dois parâmetros “a” e “q”, os quais podem ser graficados para se obter o diagrama de estabilidade apresentado na Figura II.3. Na prática, opera-se o quadrupolo de modo que a razão  $a/q = 2V_{dc}/V_{rf}$  seja sempre constante, isto é, a linha de varredura pode ser representada por uma reta cuja inclinação está diretamente associada com a resolução.<sup>14</sup>

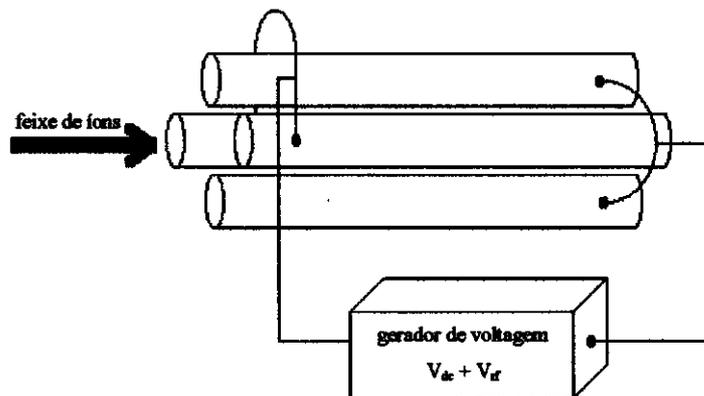


Figura II.2: Configuração de um dispositivo quadrupolar analisador de massas.

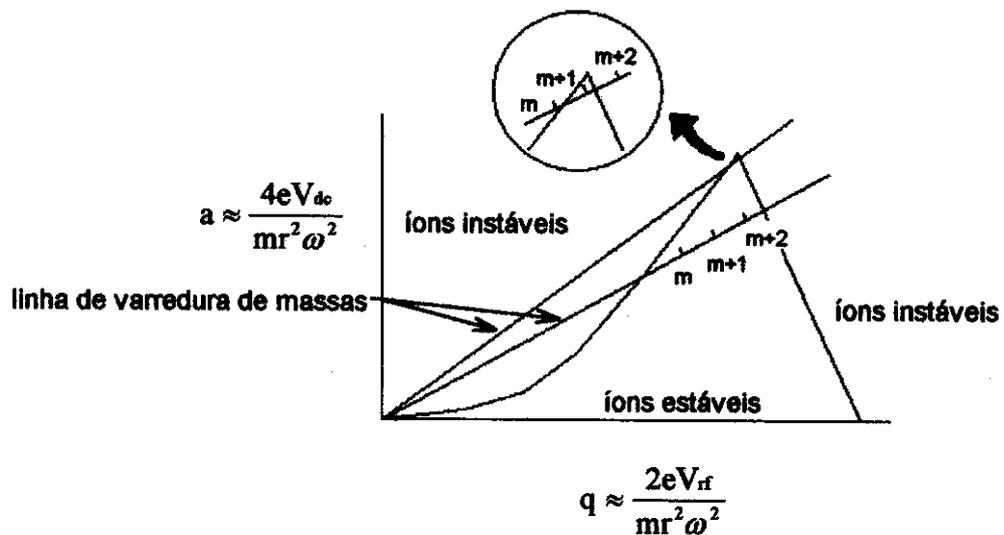


Figura II.3: Diagrama de estabilidade da trajetória dos íons dentro de um dispositivo quadrupolar. “a” e “q” são parâmetros definidos das equações diferenciais de Mathieu, onde  $V_{dc}$  = potencial contínuo,  $V_{rf}$  = potencial alternado de radiofrequência,  $m$  = massa do íon e  $\omega$  = frequência angular.

Para a obtenção de um espectro, de um modo geral, a amostra líquida ou sólida após ser vaporizada é ionizada dentro da fonte para, em seguida, “caminhar” pelo corpo do espectrômetro de massas pela ação de campos elétricos, os quais promovem a separação dos íons em função da razão massa/carga ( $m/z$ ) para, finalmente, serem detectados.

Considerando a etapa de ionização da amostra, existem vários métodos que podem ser empregados, porém os mais relevantes para este trabalho são o impacto de elétrons (EI) e a ionização química (CI). Estes métodos são, de fato, os mais utilizados. Porém, a escolha do método mais apropriado depende do tipo de amostra a ser analisada e da informação desejada.<sup>1</sup>

A ionização por EI foi introduzida por Dempster e posteriormente aprimorada por Bleakney e Nier. Nesta, a amostra é bombardeada por um feixe de elétrons com energia entre 50 e 70 elétron volts (eV). Desta forma, garante-se uma boa reprodutibilidade do espectro obtido, já que nesta região pequenas variações na energia do elétron não causam variações significativas no número de íons produzidos (figura II.4). Esta boa reprodutibilidade é uma das vantagens oferecidas por este método. A principal desvantagem é que por ser um método altamente energético, acarreta a fragmentação excessiva do íon molecular.<sup>1,15</sup>

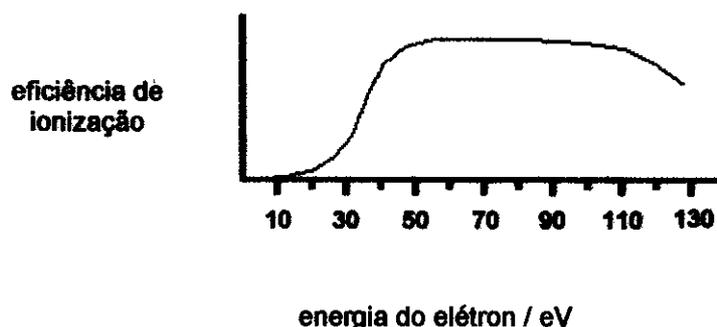


Figura II.4: Curva de eficiência de ionização.

Com respeito a CI, um “gás” reagente é adicionado na fonte juntamente com a amostra. A palavra gás está entre aspas pois este pode ser de origem gasosa mas também pode ser um líquido vaporizado. Como a quantidade de amostra é muito menor que a de gás reagente, é este último quem sofre ionização por impacto de elétrons. Em seguida, ocorre a colisão entre as moléculas de gás reagente ionizado e as da amostra, dando origem a experimentos de reação íon-molécula.<sup>11</sup> A principal vantagem deste método em relação ao EI é que este é um processo de ionização mais suave, isto é, os íons formados possuem menos energia interna para se fragmentarem ou sofrerem rearranjos e, portanto, o espectro de massas é mais “limpo”.<sup>15</sup>



### II.3. ESPECTROMETRIA DE MASSAS PENTAQUADRUPOLAR

Através da espectrometria de massas clássica, podemos obter apenas informação a respeito da razão massa/carga ( $m/z$ ) dos íons formados, enquanto que via MS-QqQqQ acoplada a experimentos CID, podemos obter informação quanto à conectividade entre os átomos e, conseqüentemente, podemos inferir a respeito da estrutura do íon original. Portanto, esta técnica permite não só fazer a reação íon-molécula como também a separação de cada um dos produtos formados para sua posterior caracterização estrutural.<sup>9,10,16</sup> Desta forma, o espectrômetro de massas pode ser comparado a um laboratório completo, onde toda uma rota sintética poderia ser feita em um único vaso de reação além da própria caracterização dos produtos (Figura II.5).

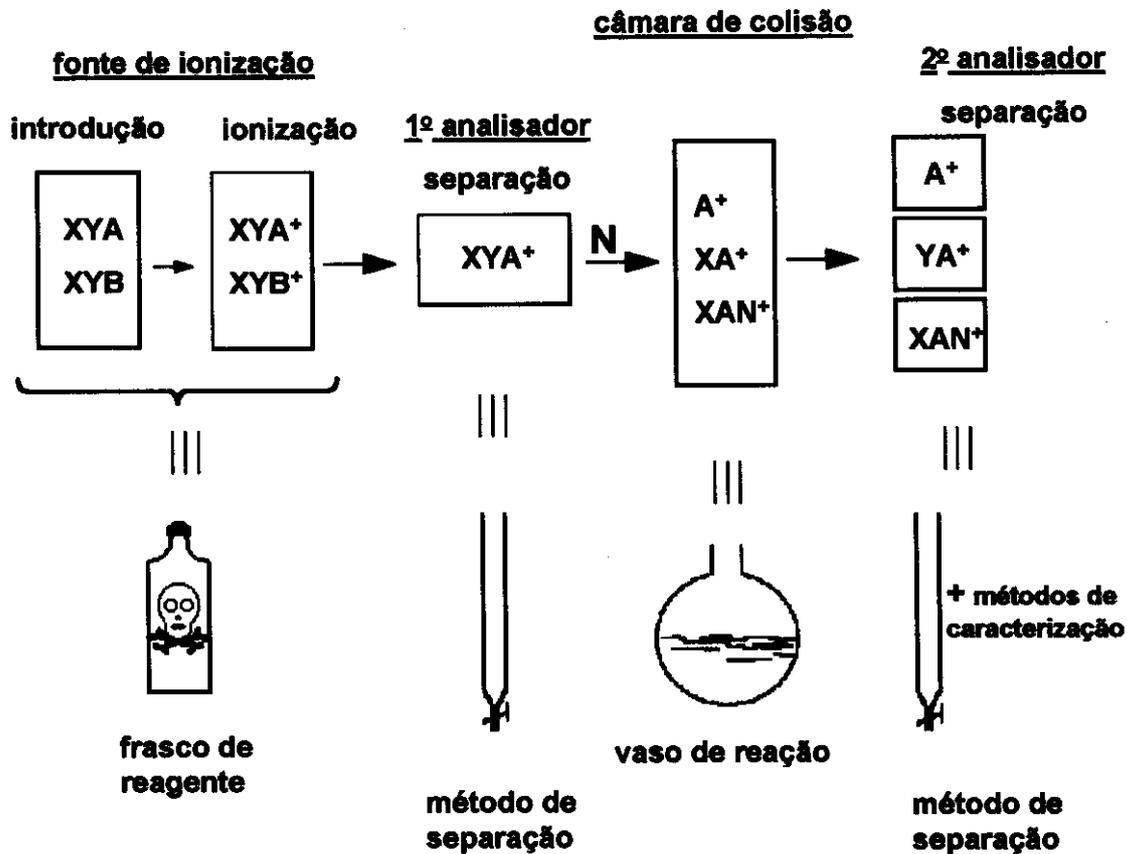


Figura II.5: Exemplo esquemático comparativo de um espectrômetro de massas com ferramentas de um laboratório convencional.

Note que uma grande vantagem deste "laboratório" é que não há a necessidade de se fazer qualquer preparação prévia da amostra. Mesmo que esta seja uma matriz complexa, qualquer um dos seus constituintes, devidamente ionizado, pode ser separado e caracterizado individualmente. Quando se fala em MS-QqQqQ, pode-se dizer que esta resolveu o problema da análise de traços em uma mistura complexa, marcando a maturidade da espectrometria de massas.<sup>17</sup>

Num instrumento pentaquadrupolar tem-se cinco quadrupolos dispostos sequencialmente, três dos quais funcionam como analisadores de massas de alta transmissão (Q1, Q3 e Q5), intercalados por dois quadrupolos de colisão (Q2 e Q4 - Figura II.6). Os primeiros

podem operar de duas maneiras, são elas o modo de varredura de massas ou o modo *rf-only*,<sup>14</sup> no qual não há a varredura de massas, apenas há a focalização dos íons. Por outro lado, os quadrupolos de colisão podem ser utilizados para promover reação íon-molécula ou fragmentação de espécies iônicas (CID) dependendo da energia de colisão empregada. A disposição sequencial e intercalada dos cinco quadrupolos é responsável por permitir o estudo de reações com íons previamente selecionados em função da razão massa/carga, bem como a posterior seleção de cada um dos produtos formados para, sequencialmente, sofrerem nova reação ou dissociação na segunda câmara de colisão. O conjunto de todas as combinações possíveis de experimentos garante a diversidade de modos de varredura em  $MS^3$ . De cada um dos 15 modos de varredura pode-se obter informações específicas a respeito dos precursores ou produtos das reações, bem como dos intermediários (Figura II.7).

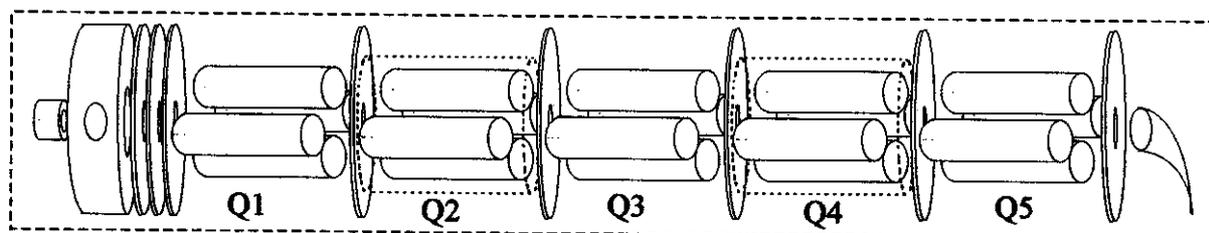


Figura II.6: Diagrama esquemático de um pentaquadrupolo.

É importante ressaltar, porém, que em um pentaquadrupolo também é possível realizar todos os experimentos de ordens menores que  $MS^3$ , isto é,  $MS^2$  e  $MS^1$ . Os experimentos de  $MS^2$  podem ser obtidos utilizando-se um dos três quadrupolos analisadores de massas em modo *rf-only* e os outros dois executando a varredura de massas. Por outro lado, para se realizar experimentos de  $MS^1$  é necessário apenas um quadrupolo fazendo a análise de massas e os outros dois restantes em modo *rf-only* (Figura II.8).

A grande diversidade de experimentos, citada anteriormente, juntamente com a alta transmissão iônica e fácil controle das energias de colisão obtidas por estes dispositivos quadrupolares, tornam esses instrumentos os laboratórios mais completos para estudos de reações íon-molécula em fase gasosa. Conseqüentemente, estes apresentam uma vasta aplicabilidade, tais como no estudo de reatividade de compostos polifuncionais<sup>18</sup> ou na distinção de íons isômeros,<sup>19</sup>

no caso ambos são assuntos deste trabalho. De fato, esta vasta aplicabilidade dos pentaquadrupolos tem despertado um grande interesse na comunidade científica, o qual originou, recentemente, a publicação de um artigo de revisão escrito por M. N. Eberlin.<sup>13</sup>

Existem duas maneiras básicas de se fazer reação íon-molécula em um espectrômetro de massas. Uma delas é fazer a reação na fonte do instrumento via CI do composto alvo. Esta estratégia é importante quando o composto alvo é sólido ou possui baixa pressão de vapor, necessitando ser inserido diretamente na fonte. Este método tem sido amplamente empregado e tem aplicações práticas estabelecidas em várias frentes. Por outro lado, uma limitação desta técnica é a impossibilidade de se controlar a energia de colisão dos íons na fonte.<sup>20</sup>

A outra maneira de se fazer a reação íon-molécula é gerar vários íons na fonte por um método de ionização química apropriado e, em seguida, selecionar o íon desejado para posterior reação com uma molécula neutra em uma câmara de colisão.<sup>9,10</sup> Neste trabalho foram exploradas estas duas metodologias.

Voltando aos instrumentos quadrupolares, outra versatilidade importante destes dispositivos é permitir o fácil controle das energias de colisão, o que é vantajoso na utilização da técnica conhecida por ERMS - Espectrometria de Massas com Energias Definidas.<sup>21</sup> Por esta técnica é possível obter informações mais detalhadas a respeito do comportamento de dissociação de um dado íon, o que é estratégico na determinação da veracidade de uma rota de fragmentação. É conhecido que altas energias de colisão favorecem a formação de íons obtidos por clivagem direta, enquanto que baixas energias de colisão favorecem a obtenção de íons provenientes de clivagens envolvendo rearranjos.<sup>21</sup>

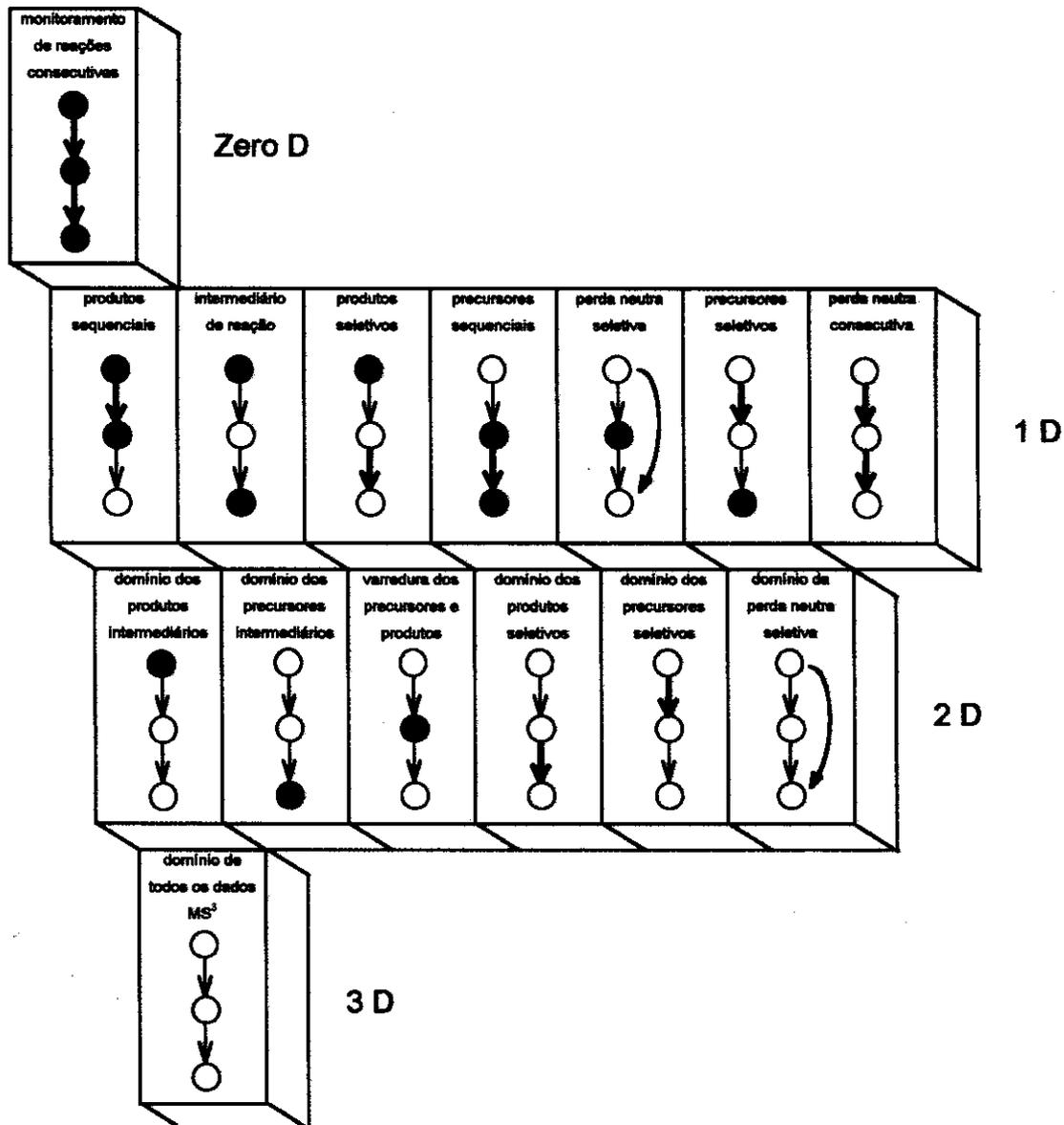


Figura II.7: Conjunto completo dos modos de varredura de experimentos  $MS^3$  contendo de zero à três dimensões de massa (D). Os círculos vazios representam analisadores de massas em modo de varredura; enquanto que os círculos cheios representam analisadores de massas em modo *rf-only*. As setas representam um quadrupolo de colisão, sendo que as setas finas indicam uma transição de massa variável e as setas grossas indicam uma transição de massa fixa.<sup>15</sup>

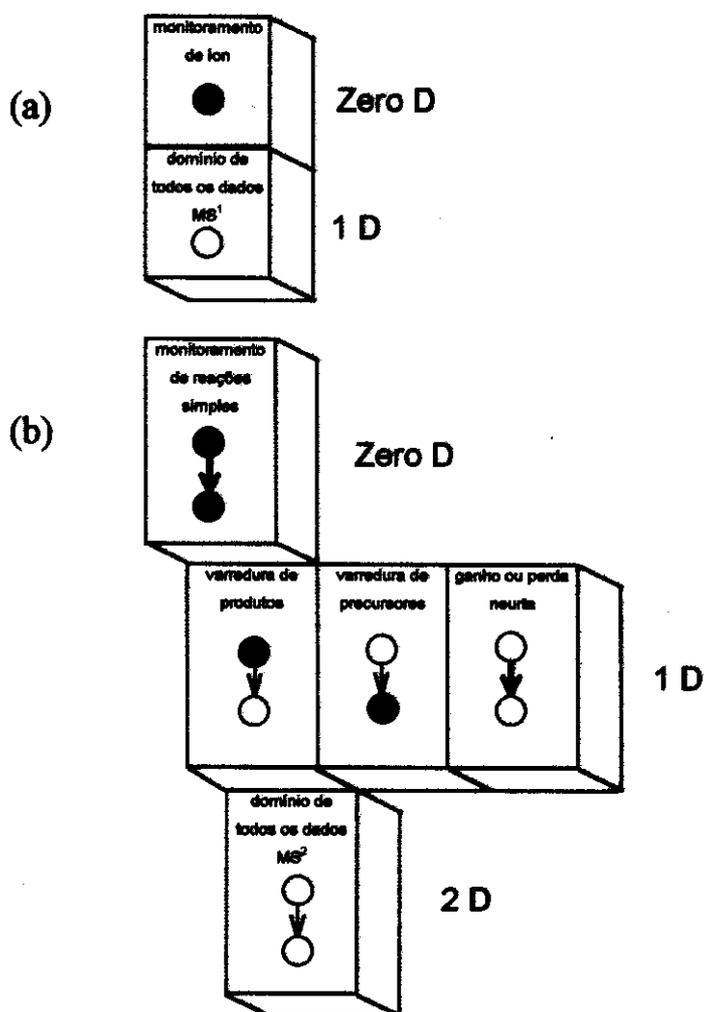
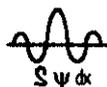


Figura II.8: (a) Conjunto completo dos modos de varredura de experimentos MS<sup>1</sup> contendo zero e uma dimensão de massa (D). (b) Conjunto completo dos modos de varredura de experimentos MS<sup>2</sup> contendo de zero à duas dimensões de massa. Os círculos vazios representam analisadores de massas em modo de varredura; enquanto que os círculos cheios representam analisadores de massas em modo *rf-only*. As setas representam um quadrupolo de colisão, sendo que as setas finas indicam uma transição de massa variável e as setas grossas indicam uma transição de massa fixa.<sup>15</sup>



## II.4. CÁLCULOS MECÂNICO-QUÂNTICOS

Através de cálculos mecânico-quânticos (CMQ) pode-se obter numerosas informações a respeito de uma dada espécie, tais como: calor de formação, energias envolvidas num estado de transição (ponto de sela) ou em limiares de dissociação, densidades de carga e spin e ordens de ligação, entre outros.<sup>22</sup> O uso destas informações em conjunto com dados experimentais tem-se tornado muito frequente na área de química orgânica. Por exemplo, Jorgensen e colaboradores têm utilizado com sucesso os CMQ para prever o mecanismo de várias reações.<sup>23</sup> Outra aplicação de destaque tem sido a previsão de propriedades e reatividades de sistemas conjugados de interesse biológico e farmacológico.<sup>24</sup> Diferenças na reatividade<sup>25</sup> e basicidade<sup>26</sup> de compostos análogos, também podem ser inferidos com sucesso por CMQ. Porém, pode-se dizer que uma aplicação de grande relevância é a possibilidade de se “enxergar” o estado de transição em uma dada reação através dos cálculos teóricos.<sup>23,27</sup>

Estes poucos exemplos apresentados anteriormente mostram a grande potencialidade desta ferramenta, principalmente quando utilizada em conjunto com dados experimentais. Como os resultados dos CMQ referem-se à espécies isoladas e os dados experimentais em MS<sup>n</sup> também referem-se à espécies isoladas devido a baixa pressão de trabalho, é estratégica a união destas duas metodologias. De fato, só em nosso grupo de pesquisa esta feliz união já proporcionou a publicação de 13 trabalhos de nível internacional, dois dos quais referente a esta tese.<sup>19b,28</sup>



## II.5. BIBLIOGRAFIA

---

1. Schrader, S. R. *Mass Spectrometry*, Allyn and Bacon Inc.: Boston, 1971.
2. McLuckey, S. A. *J. Am. Chem. Soc. Mass Spectrom.* 1992, 3, 599.
3. McLafferty, F. W. (ed.) *Tandem Mass Spectrometry*, Wiley: New York, 1983.
4. Busch, K. L., Glish, G. L., McLuckey, S. A. *Mass Spectrometry/Mass Spectrometry: Techniques and Applications of Tandem Mass Spectrometry*, VCH: New York, 1988.
5. Chapman, J. R. *Practical Organic Mass Spectrometry*, John Wiley & Sons: New York, 1985.
6. Yost R. A.; Enke, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 2274.
7. Morrison, J. D.; Stanney, D. A.; Tedder, J. *Proc. 34th ASMS Conf. Mass Spectrom. and Allied Topics*, Cincinnati, OH, 1986, p.222.
8. Beaugrand, C.; Devant, G.; Nermag, S. N.; Rolando, C.; Jaouen, D. *Proc. 34th ASMS Conf. Mass Spectrom. and Allied Topics*, Cincinnati, OH, 1986, p.220.
9. Schwartz, J. C.; Schey, K. L.; Cooks, R. G. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* 1990, 101, 1.
10. Schwartz, J. C.; Wade, A. P.; Enke, C. G.; Cooks, R. G. *Anal. Chem.* 1990, 62, 1809.
11. Juliano, V. F. "Controle, Aquisição e Tratamento de Dados para Espectrometria de Massas Sequencial em Aparelho Pentaquadrupolar: Espectros Multidimensionais MS<sup>n</sup> (n=1,2,3) e Monitoramento de Íons em Função do tempo e Potencial de Ionização", *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas 1996.
12. Juliano, V. F.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Kascheres, C.; Lago, C. L. *Anal. Chem.* 1996, 68, 1328.
13. Eberlin, M. N. *Mass Spectrom. Reviews* 1997, 16, 113.
14. Miller, P. E.; Denton, M. B. *J. Chem. Ed.* 1986, 63, 617.
15. Farmer, J. B. *Mass Spectrometry*, ed. C.A. McDowell, McGraw-Hill Book Company Inc., New York, 1963.
16. Turecek, F. *Org. Mass Spectrom.* 1992, 27, 1087.
17. McLafferty, F. W. *Org. Mass Spectrom.* 1993, 28, 1403.

18. (a) Nakata, H.; Arakawa, N.; Mizuno, R. *Org. Mass Spectrom.* **1994**, 29, 192. (b) Eichmann, E. S.; Brodbelt, J. S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1993**, 4, 230.
19. (a) Shay, B. J.; Eberlin, M. N.; Cooks, R. G. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1992**, 3, 518. (b) Eberlin M.N.; Majumdar T.K.; Cooks R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2884.
20. Harrison, A. G. *Chemical Ionization Mass Spectrometry*, CRC: London, 2nd ed., **1992**.
21. McLuckey, S. A.; Sallans, L.; Cody, R. B.; Burnier, R. C.; Verma, S.; Freiser, B. S.; Cooks, R. G. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1982**, 44, 215.
22. Clark, T. *A Handbook of Computational Chemistry*: John Willey and Sons, New York, **1985**.
23. Houk, K. N. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 643.
24. Hidalgo, J.; Balon, M.; Carmona, C.; Muñoz, M.; Pappalardo, R. R.; Marcos, E. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1990**, 65.
25. (a) Wilberg, K. B.; Rosenberg, R. E.; Rablen, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2890. (b) Wilberg, K. B.; Rablen, P. R.; Marquez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8654.
26. Abboud, J.-L. M.; Cañada, T.; Homan, H.; Notario, R.; Cativiela, C.; Diaz de Villegas, M. D.; Bordejé, M. C.; Mó, O. Yáñez, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4728.
27. (a) Seidl, E. T.; Schaefer III, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5195. (b) González, J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3031. (c) Nakamura, E.; Miyachi, Y.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6686.
28. (a) Eberlin M.N.; Morgon N. H.; Yang S. S.; Shay B.J.; Cooks R.G. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1995**, 6, 1. (b) Kotiaho T.; Eberlin M.N.; Shay B.J.; Cooks R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1004. (c) Eberlin M.N., Kotiaho T.; Cooks R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2457. (d) Eberlin M.N., Sorrilha A.E.P., Gozzo F. C., Sparrapan R. *J. Am. Chem. Soc.*, aceito para publicação. (e) Gozzo F.C.; Eberlin M.N.; *J. Mass Spectrom.* **1995**, 30, 1553. (f) Gozzo F.C.; Eberlin M.N. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1995**, 6, 554. (g) Lu L.; Yang S.S.; Wang Z.; Cooks R.G.; Eberlin M.N. *J. Mass Spectrom.* **1995** 30, 581. (h) Sorrilha; A. E. P. M., Pimpim R. S.; Eberlin M.N. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, no prelo. (i) Yang S.S., Chen G., Ma S., Cooks R.G., Gozzo F.C. e Eberlin M.N. *J. Mass Spectrom.* **1995**, 30, 807. (j) Gozzo, F.C; Sorrilha, A. P. M.; Eberlin, M.N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 587. (k) Egsgaard H.; Carlsen L.; Sorrilha A. E. P. M.; Eberlin M. N. *Chem. Phys. Lett.*, submetido

para publicação. (l) Carvalho, M. de; Juliano, V. F.; Kascheres, C.; Eberlin, M. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1997, 2347. (m) Carvalho M. de; Gozzo F. C.; Moraes L. A. B.; Mendes M. A.; Sparrapan R.; Kascheres C.; Eberlin M. N. *Chem. Eur. J.* 1998,4,00.

# CAPÍTULO III



### III. METODOLOGIA

#### III.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Todos os experimentos foram realizados em um espectrômetro de massas pentaquadrupolar da firma Extrel (Pittsburgh, PA, USA), o qual está esquematizado na Figura III.1. Em caso de amostras sólidas, estas foram introduzidas na fonte por uma sonda apropriada e com possibilidade de aquecimento. As temperaturas de trabalho da sonda ( $T_s$ ) foram escolhidas visando um melhor compromisso entre a pressão de vapor da amostra e o tempo de consumo da mesma.

Os espectros de massas por EI (70 eV) das enaminonas também foram adquiridos pelo mesmo instrumento pentaquadrupolar.

Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos em um espectrômetro de massas Autospec (Micromass - UK) de configuração EBE.

O precursor clorooximidoacetato de etila foi preparado de acordo com o procedimento de Skinner,<sup>1</sup> incluindo a modificação sugerida por Kozikowsky e Adamczyk.<sup>2</sup> Todos os outros precursores utilizados foram adquiridos da Aldrich Chemical Company, Inc..

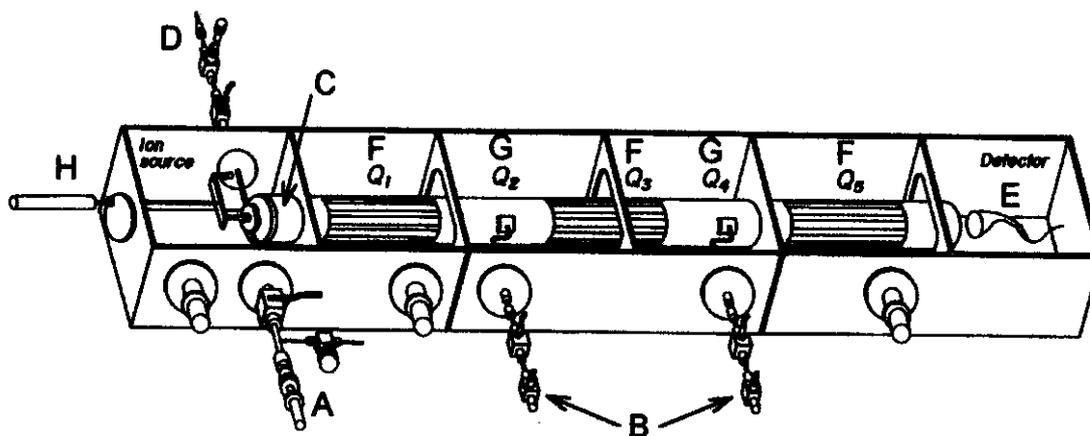


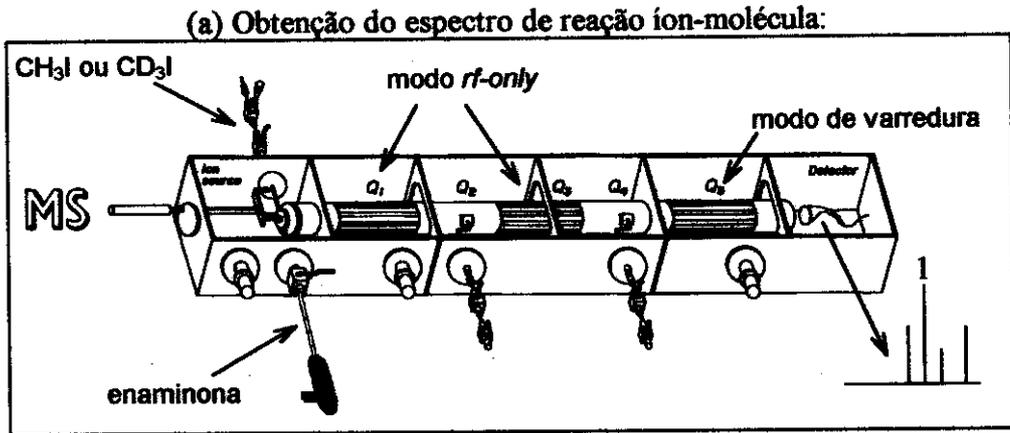
Figura III.1. Diagrama esquemático do espectrômetro de massas pentaquadrupolar. A = sonda de entrada de amostras (sólidas ou líquidas), B = entrada de gás reagente ou de colisão, C = fonte de ionização, D = entrada de gás reagente para promover CI, E = detector, F = quadrupolo de varredura, G = quadrupolo de colisão e H = trocador do receptáculo de íons.<sup>3</sup>



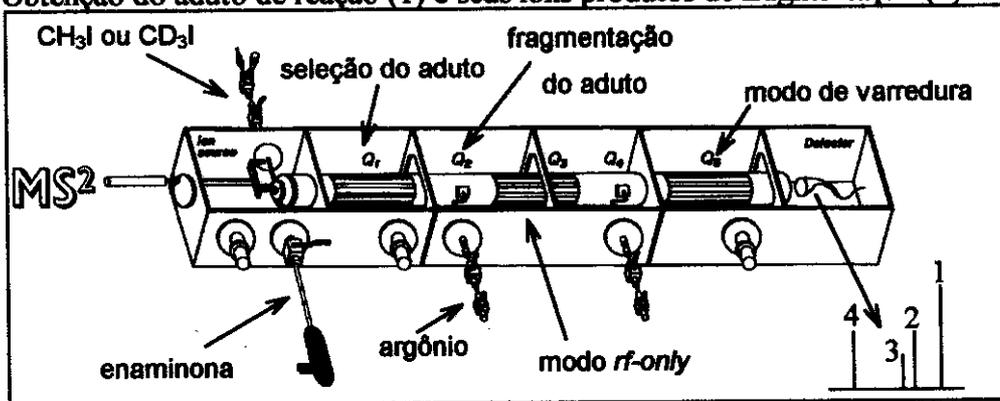
### III.2. ADIÇÃO DE CÁTION METÍLICO EM ENAMINONAS

As enaminonas 4-(N-metil)-amino-3-penteno-2-ona **1** e 4-(1-pirrolidinil)-amino-3-penteno-2-ona **2** foram submetidas a condições de EI e CI à 70 eV. Em CI, utilizou-se iodeto de metila ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) e iodeto de metila deuterado ( $\text{CD}_3\text{I}$ ) como gases reagentes. O plasma formado pela CI do iodeto de metila é constituído principalmente de  $\text{CH}_3\text{I}^+$  ( $m/z$  142) e  $\text{CH}_3\text{ICH}_3^+$  ( $m/z$  157), os quais promovem a adição eletrofílica de cátion metílico ( $\text{CH}_3^+$  **3**,  $m/z$  15). No caso do  $\text{CD}_3\text{I}$  há a adição de cátion metílico deuterado ( $\text{CD}_3^+$ , **4**,  $m/z$  18). Os espectros de reação foram adquiridos varrendo-se Q5 e mantendo-se os quadropolos Q1 e Q3 em modo *rf-only* (Figura III.2.a). Os experimentos de  $\text{MS}^2$  foram realizados fixando-se a massa do íon alvo em Q1, colidindo-o com argônio em Q2 e varrendo-se em Q5. Neste caso, Q3 operou em *rf-only* (Figura III.2.b). Por outro lado, nos experimentos de  $\text{MS}^3$ , um segundo íon alvo foi selecionado em Q3 e colidido com argônio em Q4 com a varredura de Q5. Neste caso, todos os quadropolos analisadores de massas estão operando sequencialmente (Figura III.2.c). A pressão total de gás reagente na fonte foi mantida tipicamente em  $3 \times 10^{-6}$  torr. Por outro lado, a pressão total para os experimentos de  $\text{MS}^2$  foi mantida na ordem de  $8 \times 10^{-6}$  torr e para  $\text{MS}^3$  na ordem de  $2 \times 10^{-5}$  torr. As colisões com argônio foram realizadas com energias de 10-15 eV, as quais foram calculadas pela diferença de voltagem entre a fonte de ionização e o quadropolo de colisão.

Os experimentos de ERMS, nos quais espectros CID de um mesmo íon são obtidos a várias energias de colisão, foram realizados mantendo-se a voltagem no quadropolo Q2 constante e variando-se a voltagem na fonte de ionização.



(b) Obtenção do aduto de reação (1) e seus íons produtos de fragmentação (2, 3 e 4):



(c) Obtenção dos fragmentos do íon produto (2)

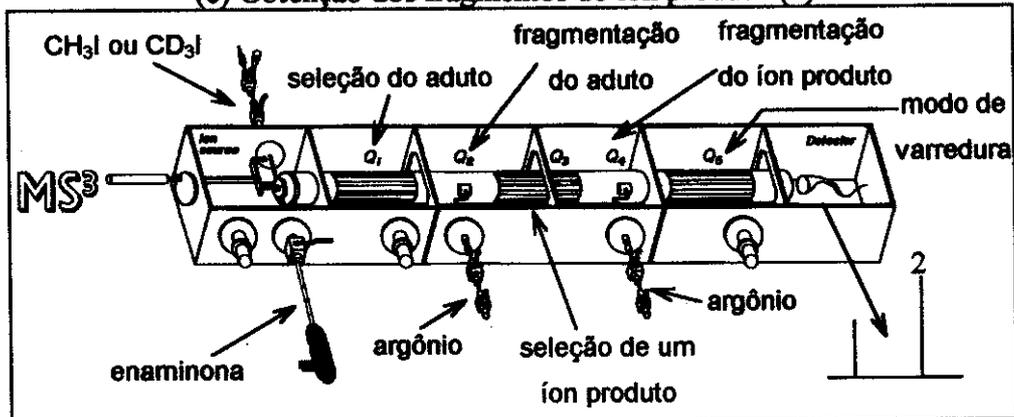


Figura III.2. Representação dos experimentos de várias ordens em espectrometria de massas pentaquadrupolar para adição eletrofílica (CH<sub>3</sub><sup>+</sup> / CD<sub>3</sub><sup>+</sup>) em enaminonas: (a) MS, (b) MS<sup>2</sup> e (c) MS<sup>3</sup>.



### III.3. DISTINÇÃO DE ÍONS ISÔMEROS

Neste caso, as reações íon-molécula não foram realizadas na fonte como nos casos descritos no item III.2, mas sim no quadrupolo Q2 após pré-seleção do íon de interesse em Q1; os quais forneceram os experimentos de MS<sup>2</sup> (Figura III.3.a). As reações em Q2 foram realizadas à energias de colisão próximas de zero eV, e a pressão do reagente neutro introduzido em Q2 foi escolhida de modo a maximizar os rendimentos de reação. Os experimentos de MS<sup>3</sup> foram obtidos pela posterior seleção do produto de reação alvo em Q3 e colisão deste com argônio em Q4 (Figura III.3.b). Em todos estes ensaios, Q5 foi sempre operado no modo de varredura. A pressão total nos experimentos de MS<sup>2</sup> foram da ordem de 2x10<sup>-6</sup> torr e para MS<sup>3</sup> foram tipicamente de 5x10<sup>-5</sup> torr. As energias de colisão foram tipicamente de 15 eV, sendo que estas foram calculadas como no item III.2.

Os experimentos de ERMS foram realizados do mesmo modo que no item III.2.

Os íons isômeros isocianato de carbonila 5 (O=C=N=C=O<sup>+</sup>) e cianato de carbonila 6 (O=C=C=N=O<sup>+</sup>) foram gerados na fonte por EI. Os precursores de 5 foram a succinimida 7 (PF = 123-125 °C,<sup>4a</sup> Ts = 70 °C), N-bromosuccinimida 8 (PF = 180-183 °C<sup>4b</sup>, Ts = 130 °C) e isocianato de etoxicarbonila 9. O precursor de 6 foi o clorooximidoacetato de etila 16 (PF = 80 °C<sup>1,2</sup>, Ts = 30 °C), respectivamente. Estes sofreram reação com isopreno 17, 2-metoxietanol 18, 2-metil-1,3-dioxolano 19, 1,3-dioxano 20, e piridina 21.

Por outro lado, os íons cátion fenila 22, 2-piridínio 23a, 3-piridínio 23b, 4-piridínio 23c, 2-pirimidínio 24a, 4-pirimidínio 24b, 5-pirimidínio 24c, 2-furanila 25a, 3-furanila 25b, 2-tiofenila 26a e 3-tiofenila 26b também foram gerados na fonte via EI dos precursores clorobenzeno, 2-, 3- e 4-cloropiridina, 2-cloro-, 4-metil-, 5-bromopirimidina, 2-cloro-, 3-bromofurano e 2- e 3-clorotiofeno, respectivamente. Estes sofreram reação com 19.

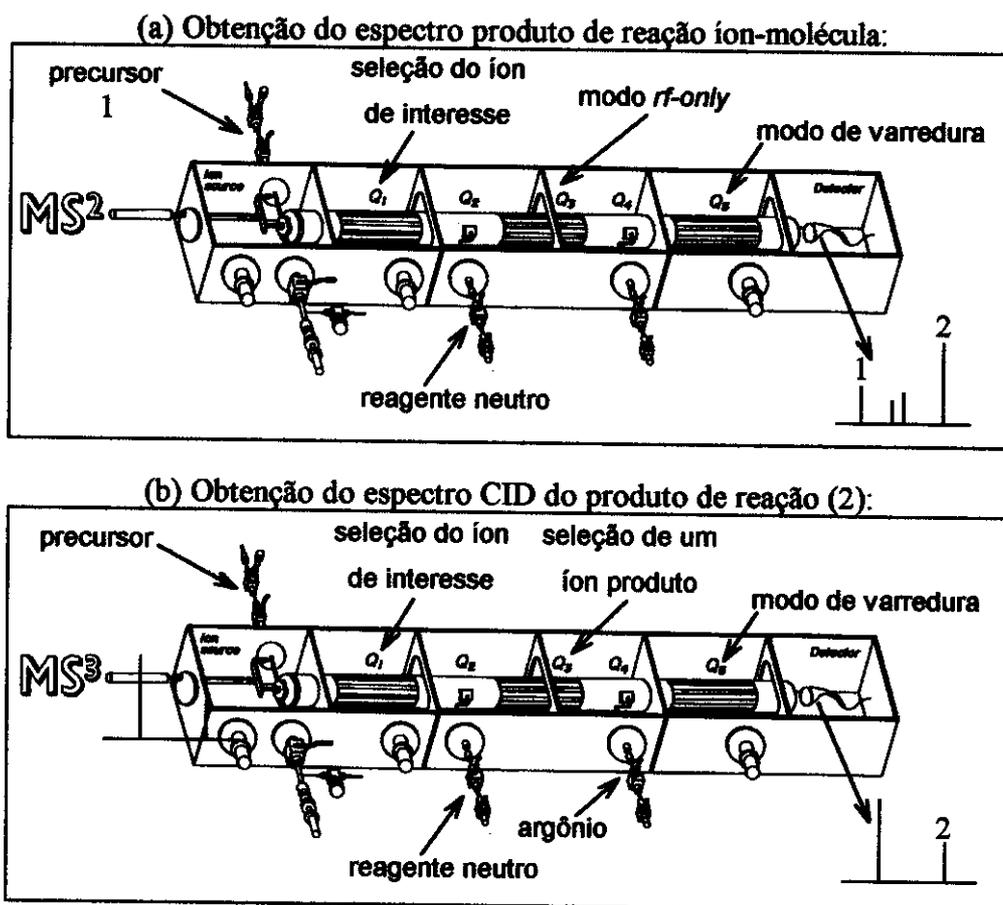
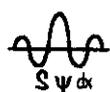


Figura III.3. Representação dos experimentos realizados em espectrometria de massas pentaquadrupolar de (a) reação ion-molécula e (b) fragmentação do produto de reação.



### III.4. CÁLCULOS MECÂNICO-QUÂNTICOS

Todos os cálculos *ab initio* foram realizados através do programa Gaussian94.<sup>5</sup> Quanto aos íons isômeros de  $C_2N_2O^+$ , todos os cálculos foram realizados com o modelo de alta exatidão G2(MP2).<sup>6</sup> Quanto aos isômeros de posição, os cálculos foram realizados no modelo G2(MP2)<sup>6</sup> ou ao nível MP2/6-311G(d,p)//6-311G(d,p) + ZPE.<sup>7</sup> O modelo G2(MP2) opera em alta exatidão<sup>8</sup> por adotar um procedimento composto baseado em energias QCISD-(T)/6-311G+(3df,2p)//MP2(full)/6-31G(d) (considerando-se certas suposições de aditividade) juntamente com correções isogíricas e de ZPE. Os valores de ZPE foram corrigidos por um fator

## METODOLOGIA - III.6

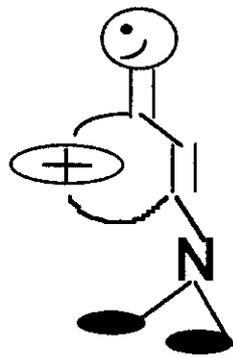
de 0,89, já que o método RHF/UHF superestima o valor de ZPE. Todas as geometrias foram manipuladas e visualizadas através do programa Xmol ou Molden.<sup>9</sup>



### III.5. BIBLIOGRAFIA

1. Skinner, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 738.
2. Kozikowski, A. P.; Adamczyk, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 366.
3. Trocador do receptáculo de íons para promover a ionização por EI ou CI durante um experimento, isto é, sem a necessidade de desligar o equipamento e “quebrar” o vácuo, o que acarretaria a espera de cerca de quatro horas para a pressão voltar a atingir um valor necessário para experimentos de MS<sup>3</sup> ( $\sim 8 \times 10^{-7}$  torr) ou cerca de duas horas para experimentos de MS<sup>2</sup> ( $5 \times 10^{-6}$  torr).
4. (a) Catalog Handbook of Fine Chemicals, Aldrich Chemical Company, Inc., **1988-89**, S 555-3. (b) Catalog Handbook of Fine Chemicals, Aldrich Chemical Company, Inc., **1988-89**, B8, 125-5.
5. Frish, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman J. R.; Keith T.; Petersson G. A.; Montgomery J. A.; Raghavachari K.; Al-Laham M. A.; Zakrzewski V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; DeFrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzales, C.; Pople J. A. *Gaussian94, revision B3*. Gaussian, Inc., Pittsburgh: PA **1995**.
6. Curtis, L. A.; Raghavachari K.; Pople J. A. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1293.
7. (a) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257. (b) Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
8. Foresman, J. B.; Frisch, E. “*Exploring Chemistry with electronic Structure Methods*” Gaussian, Inc. Pittsburgh **1993**.
9. *Xmol, version 1.3.1*, Minnesota Supercomputer Center, Inc., Minneapolis: MN, **1983**.

# CAPÍTULO IV





## IV. ADIÇÃO ELETROFÍLICA EM ENAMINONAS NA FASE GASOSA RELEVÂNCIA

Existe um grande interesse na determinação de sítios de adição de cátions em compostos polifuncionais, não só porque estas informações dizem respeito às propriedades químicas intrínsecas destes compostos, mas também porque o sítio de reação influi no caminho de fragmentação iônica.<sup>1</sup> Neste trabalho, realizou-se a previsão do sítio de reação justamente através da análise dos caminhos de fragmentação de enaminonas alquiladas.



### IV.1. INTRODUÇÃO

As enaminonas apresentam uma reatividade bastante complexa como consequência da presença de três grupos funcionais conjugados, que fornecem três sítios sujeitos ao ataque de eletrófilos e dois sítios sujeitos ao ataque de nucleófilos (Figura IV.1). Hoje, apesar desta complexidade, nosso grupo de trabalho pode entender melhor a reatividade destes compostos frente à eletrófilos e nucleófilos em solução, graças ao estudo sistemático nesta linha de trabalho à mais de 10 anos.<sup>2</sup> Além da presença de vários sítios de reação, outro fator que influencia a reatividade de enaminonas é a conformação e configuração que levam estes compostos a apresentarem quatro isômeros possíveis (Figura IV.2). O equilíbrio entre estes isômeros depende da polaridade do meio e do tipo e quantidade de substituintes no nitrogênio.<sup>3</sup>

De uma forma geral, as enaminonas acíclicas sofrem em solução ataque eletrofílico principalmente no carbono  $\alpha$  seguido de ataque no nitrogênio. Por outro lado, as enaminonas cíclicas reagem de forma contrária, isto é, principalmente no nitrogênio seguida, as vezes, de alguma reação no carbono  $\alpha$ .<sup>4</sup> Quanto à reatividade destes compostos frente aos ataques nucleofílicos, estes se dão principalmente no carbono  $\beta$ .<sup>4b</sup>

O investimento em pesquisa realizado por nosso grupo de trabalho nessa área se deve ao fato das enaminonas serem intermediários potencialmente úteis na obtenção de anéis heterocíclicos nitrogenados com atividade biológica. Entretanto, apesar da reatividade desta classe de compostos já ter sido extensivamente estudada em solução,<sup>3,5</sup> são raras as informações a

## ADIÇÃO ELETROFÍLICA EM ENAMINONAS - IV. 2

respeito da sua reatividade em fase gasosa.<sup>6</sup> Na área de espectrometria de massas foram encontrados somente dois artigos que fornecem a fragmentação por EI de algumas enaminonas cíclicas.<sup>7</sup> Infelizmente, para a comunidade científica, um destes artigos só se encontra disponível em japonês. Portanto, através da MS<sup>n</sup> tem-se a oportunidade única de estudar propriedades intrínsecas desta importante classe de compostos na fase gasosa.

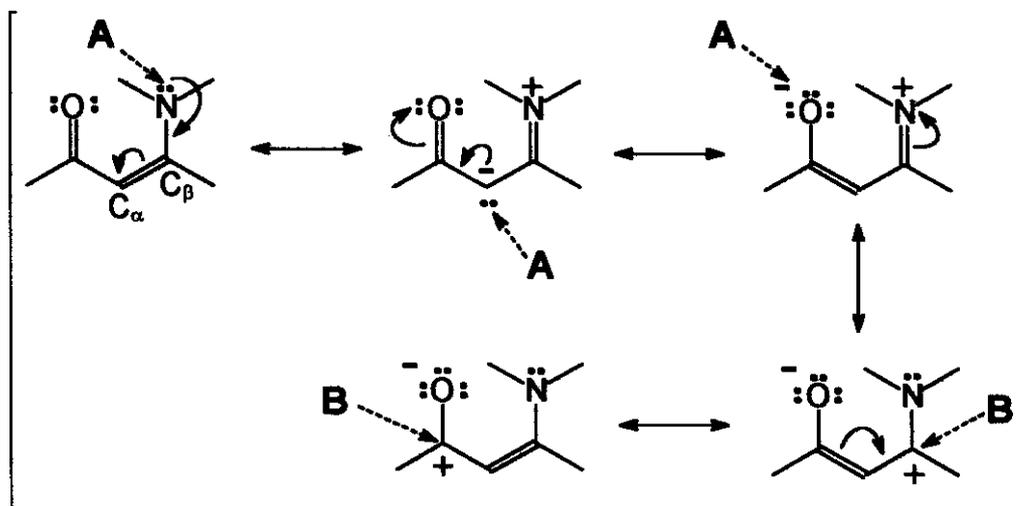


Figura IV.1: Híbridos de ressonância das enaminonas relevantes à visualização dos principais centros de concentração de carga. A = sítio de reação eletrofílica e B = sítio de reação nucleofílica.

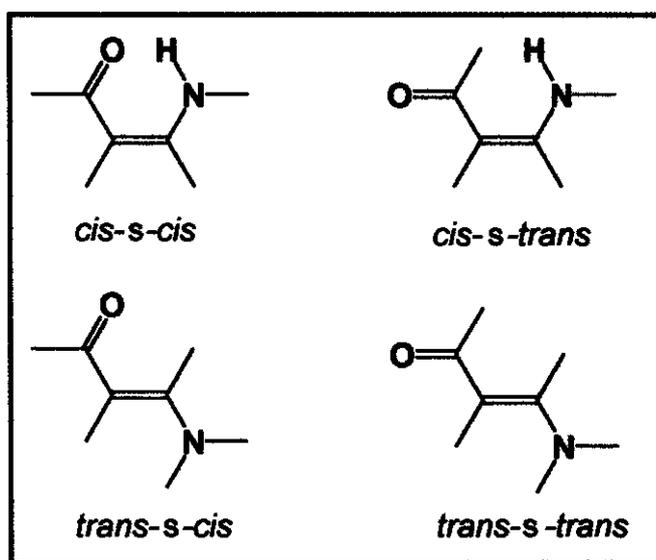
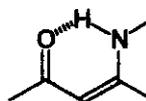


Figura IV.2: Conformações e configurações possíveis de enaminonas.

## IV.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### IV.2.A. REATIVIDADE DA ENAMINONA 1 EM REAÇÕES ÍON-MOLÉCULA



Como ilustração, pode-se observar através da Figura IV.3.a e b as diferenças existentes entre um espectro de massas em condições EI e CI. No primeiro caso, há a formação do íon molecular de 1 e de seus fragmentos iônicos enquanto que, no segundo caso, há a adição do cátion metílico 3 à 1 formando-se o aduto 1 + 3 de  $m/z$  128. Ainda como ilustração, comparando-se as Figuras IV.3.b e c pode-se observar que através de  $MS^2$  é possível a separação da espécie desejada, neste caso o íon de  $m/z$  128, semelhante ao procedimento de purificação do meio reacional por técnicas convencionais de laboratório. Em seguida, o íon aduto selecionado é fragmentado via CID fornecendo três íons produtos de  $m/z$  98, 96 e 56 (Figuras IV.3.d). Para se inferir o caminho de fragmentação, fez-se a seleção e posterior CID dos íons produtos de  $m/z$  98 e 96, os quais caracterizam experimentos de  $MS^3$  (Figuras IV.4). O espectro CID do íon de  $m/z$  96 mostra que este se fragmenta, principalmente, para formar os íons de  $m/z$  81, 79, 55 e 42 (Figura IV.4.d). Os caminhos mecanísticos para a formação destes íons estão esquematizados nas Figuras IV.5 e 6 onde se sugere reação de adição eletrofilica no oxigênio. Note que existem dois íons de  $m/z$  iguais ( $m/z$  96), porém com estruturas diferentes e, portanto, que se fragmentam para formar íons produtos também diferentes. Outra observação interessante que pode ser feita a respeito da fragmentação do íon de  $m/z$  96 é que a sua clivagem para formar o íon de  $m/z$  81 ocorreu contra a “regra dos elétrons par”,<sup>8</sup> a qual prevê que um cátion de número par de elétrons não se fragmenta por eliminação de um radical. Neste caso, houve a perda de um radical metila ( $CH_3^\bullet$ ) a partir de um cátion de camada fechada (Figura IV.4. d). Porém, é conhecido que íons que contém nitrogênio (íons imônio) são passíveis de violarem esta regra (Figura IV.5).<sup>9</sup>

Por outro lado, o espectro de  $MS^3$  do íon de  $m/z$  98 (Figura IV.4.b) mostra que este é precursor de parte dos íons de  $m/z$  56. A outra fração destes íons pode vir diretamente da fragmentação do aduto 1 + 3. Baseando-se nestes experimentos, sugeriu-se os caminhos

mecanísticos apresentados nas Figuras IV.7 e 8, os quais indicam reação de adição no carbono  $\alpha$  e no oxigênio, respectivamente. No caso da reação no oxigênio com posterior fragmentação por perda de uma molécula de formaldeído, este comportamento também foi observado por Aldier e colaboradores.<sup>10</sup> Estes autores mostraram que compostos do tipo enona, após metilação via CI com iodeto de metila, se fragmentam liberando formaldeído, sendo este resultado comprovado experimentalmente através de marcação isotópica.

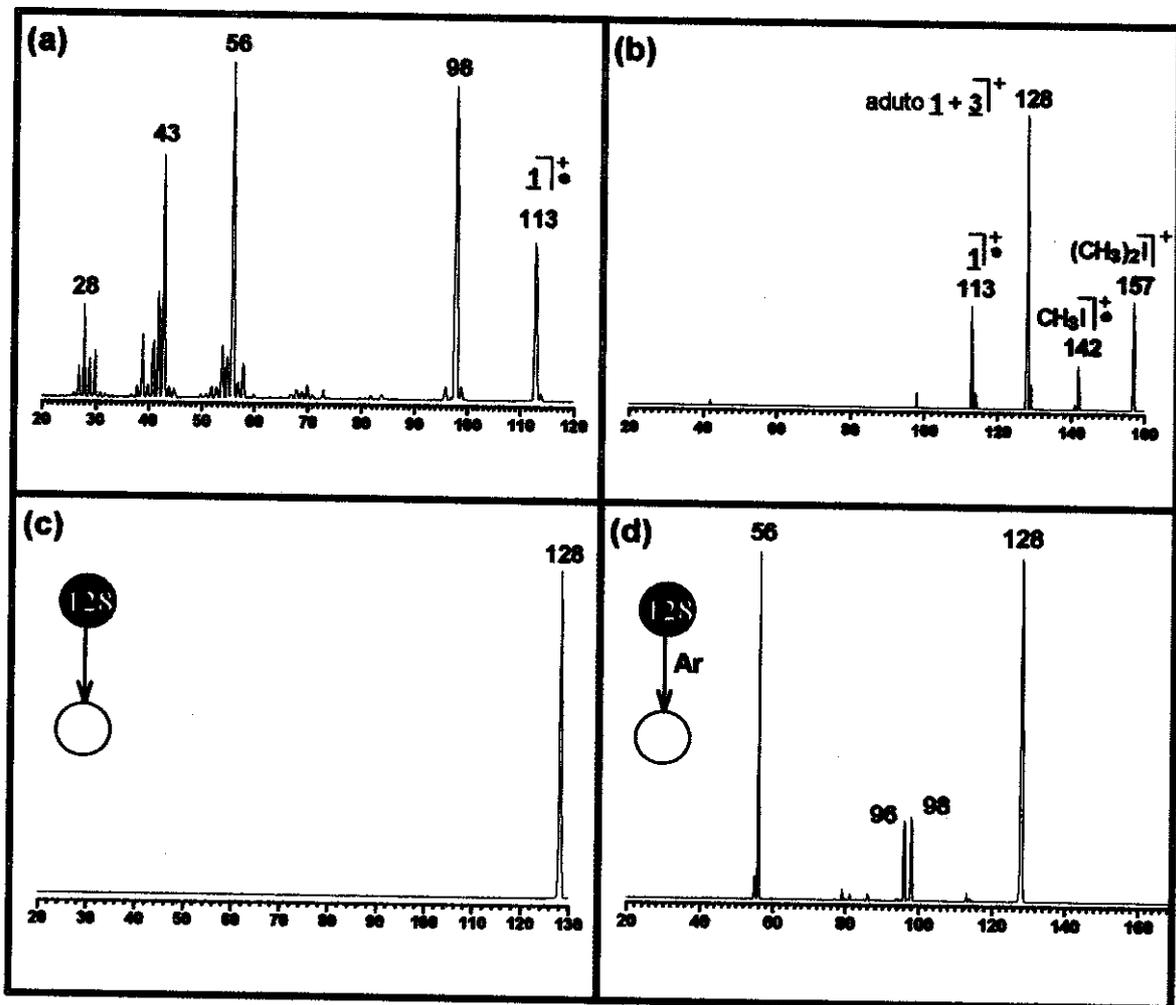


Figura IV. 3: (a) Espectro de massas via EI da enaminona **1**. (b) Formação do aduto **1 + 3** via CI com iodeto de metila. (c) seleção do aduto **1 + 3** - MS<sup>2</sup>. (d) fragmentação do aduto **1 + 3** - MS<sup>2</sup>.

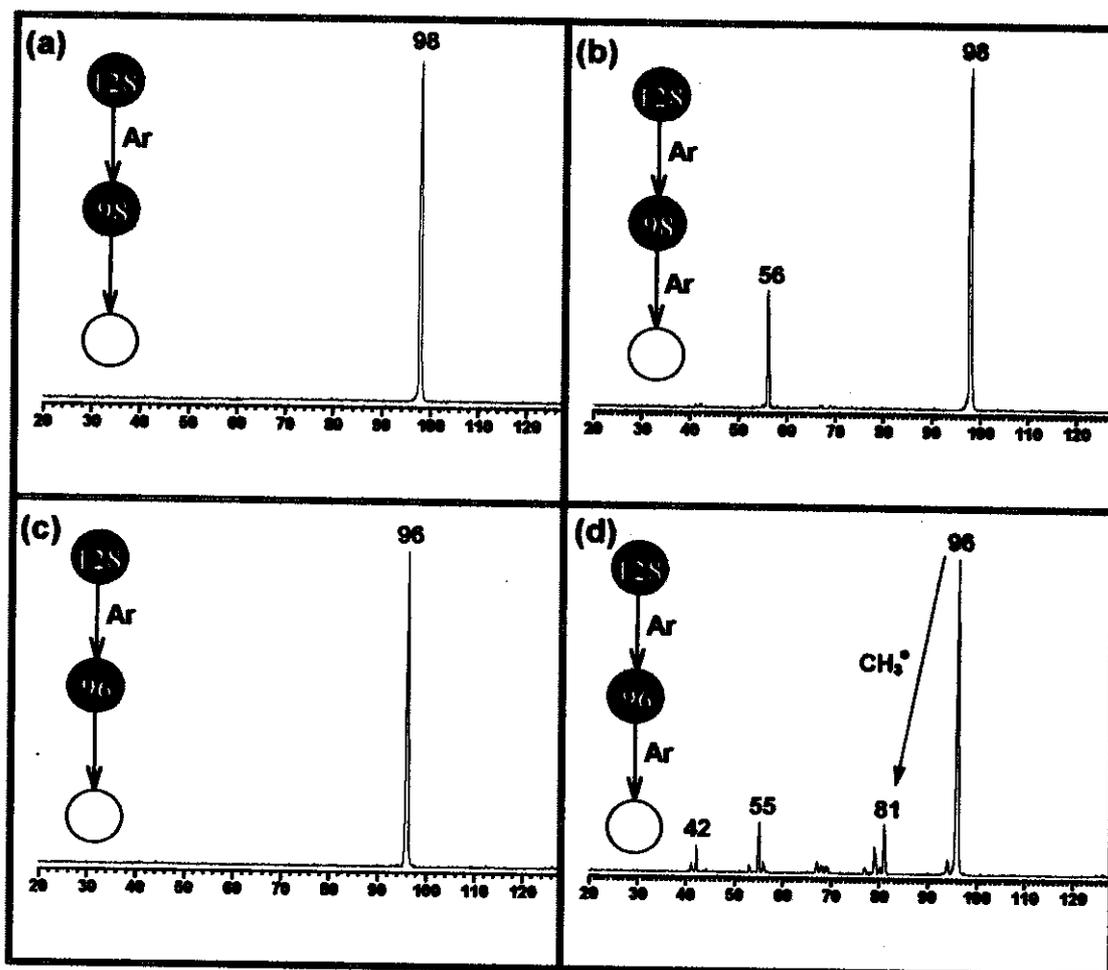


Figura IV.4: (a) Seleção do íon de  $m/z$  98 -  $MS^3$ . (b) Fragmentação do íon de  $m/z$  98 -  $MS^3$ . (c) Seleção do íon de  $m/z$  96 -  $MS^3$ . (d) Fragmentação do íon de  $m/z$  96 -  $MS^3$ .



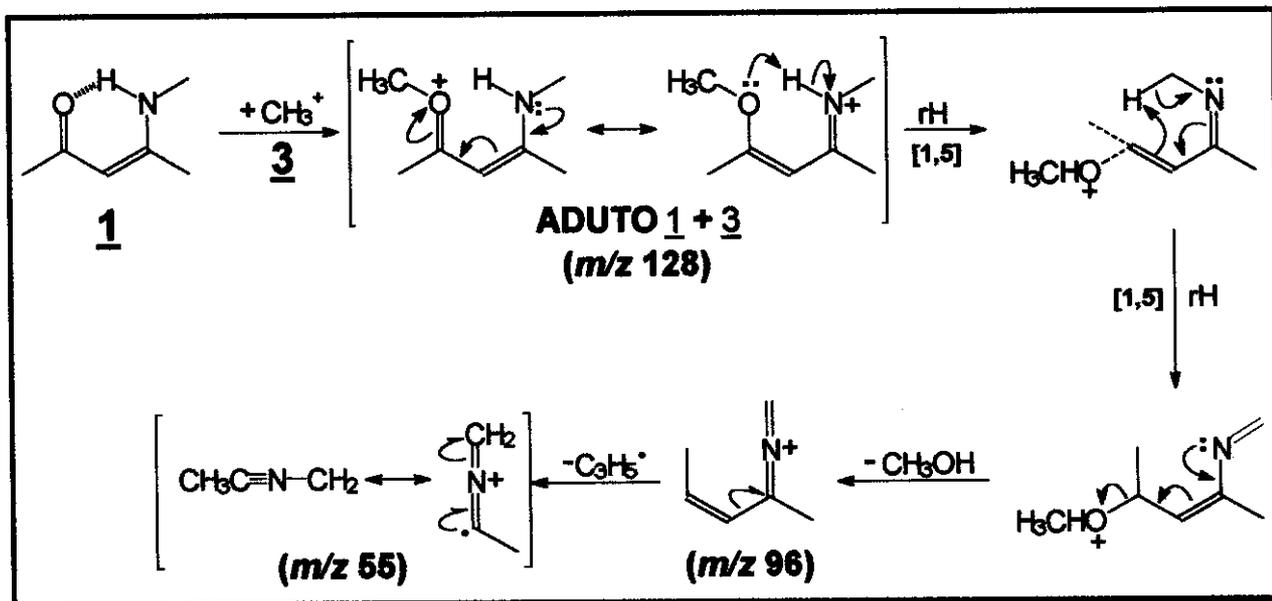


Figura IV.6: Caminho de fragmentação sugerido para o aduto  $\underline{1} + \underline{3}$ , que indica reação eletrofílica no oxigênio.

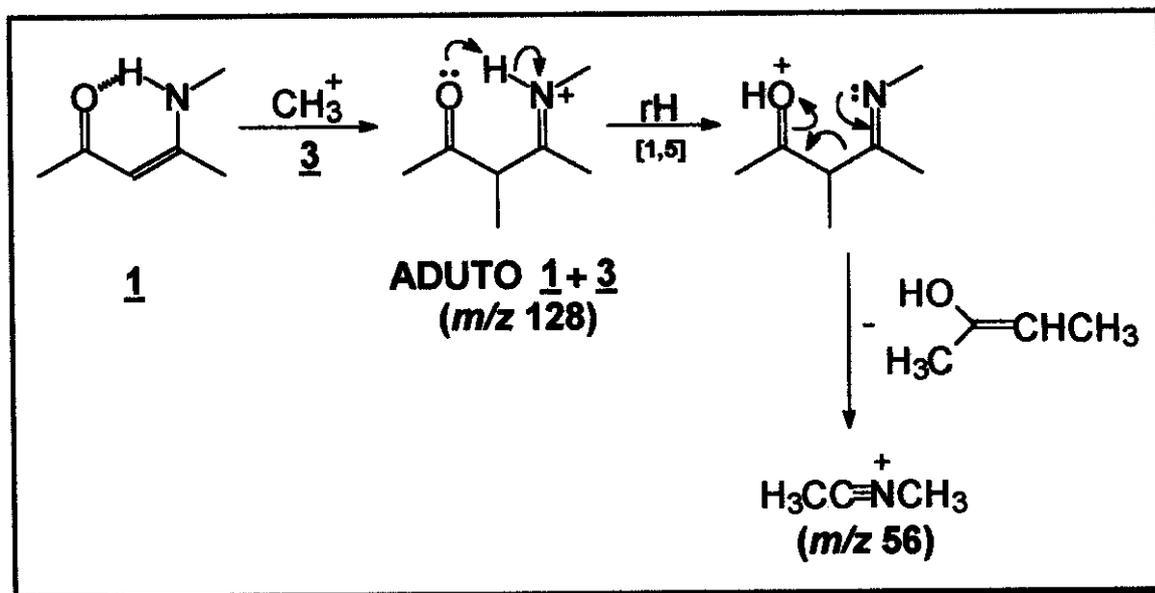


Figura IV.7: Caminho de fragmentação sugerido para o aduto  $\underline{1} + \underline{3}$ , que indica reação eletrofílica no carbono  $\alpha$ .

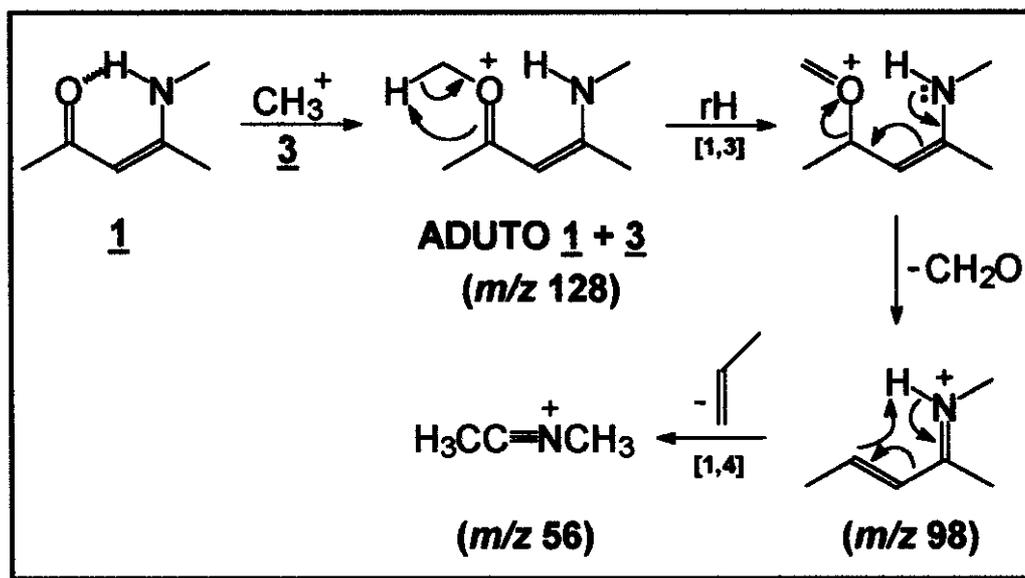


Figura IV.8: Caminho de fragmentação sugerido para o aduto 1 + 3, que indica reação eletrofílica no oxigênio.

Para verificar a veracidade dos caminhos de fragmentação sugeridos nas Figuras IV.5 à 8, fez-se um novo experimento de reação íon-molécula com marcação isotópica entre a enaminona 1 e 4. Neste caso, houve a formação do aduto 1 + 4 de  $m/z$  131 (Figura IV.9.a). Posteriormente, os espectros de  $MS^2$  e  $MS^3$  obtidos da fragmentação deste aduto forneceram os mesmos íons apresentados na Figura IV.3, isto é, houve a perda dos três deutérios para formar os mesmos íons de  $m/z$  98, 96 e 56 (Figura IV.9.b). Por sua vez, os íons de  $m/z$  98 e 96 também se dissociaram de forma idêntica aos íons de mesma massa provenientes do aduto sem marcação isotópica (Figura IV.4 e Figura IV.9.c e d). Este resultado corrobora os caminhos sugeridos nas Figuras IV.5 à 7, porém invalida o caminho de fragmentação sugerido na Figura IV.8. Neste último caso, para formar o íon produto de  $m/z$  98, o aduto libera uma molécula de formaldeído. Desta forma, somente dois deutérios poderiam ser abstraídos do aduto e não três como observado experimentalmente. Note que este resultado mostra que o comportamento de dissociação da

enaminona metilada é diferenciado daquele obtido com enonas metiladas por Aldier e colaboradores.<sup>10</sup>

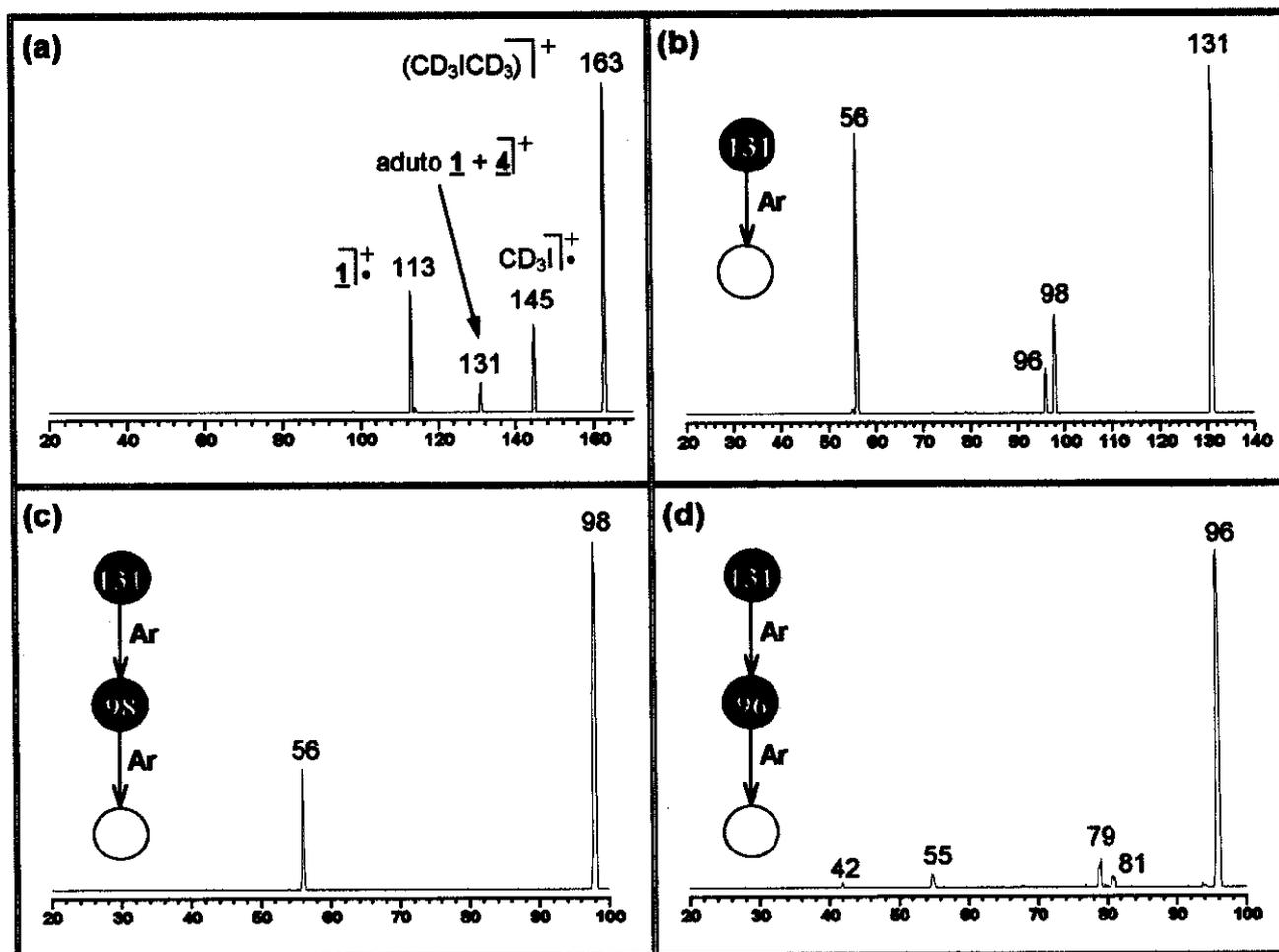


Figura IV.9: (a) Formação do aduto  $\underline{1} + \underline{4}$  via CI/MS com iodeto de metila deuterado. (b) fragmentação do aduto  $\underline{1} + \underline{4}$  -  $\text{MS}^2$ . (c) Fragmentação do íon de  $m/z$  98 -  $\text{MS}^3$ . (d) fragmentação do íon de  $m/z$  96 -  $\text{MS}^3$ .

Em busca de um novo mecanismo para explicar a perda de 30u, sugeriu-se que ao invés de formaldeído, ocorria a perda de uma molécula de etano. No caso do aduto deuterado, portanto, a molécula de etano conteria a metila deuterada. É importante ressaltar neste ponto que o estudo do espectro de massas de  $\underline{1}$  por EI (Figura IV.3.a) ajudou na determinação do caminho de fragmentação para a perda de etano. Através deste espectro pode-se observar a formação abundante de um íon também de  $m/z$  98, o qual foi constatado ser um íon primário e o precursor do íon de  $m/z$  56 (Figura IV.10). De posse destes dados, sugeriu-se as estruturas

apresentadas na Figura IV.11 para estes íons. Partindo da suposição que a estrutura dos íons de  $m/z$  98 e 56 obtidos através da fragmentação do aduto  $\underline{1} + \underline{3}$  seja igual aos da Figura IV.11 (observe que são íons bastante estáveis) pode-se escrever uma rota de fragmentação para explicar a perda de etano (Figura IV.12). De fato, a análise dos fragmentos de  $\underline{1}$  por EI ajudaram a entender o comportamento destes íons e, conseqüentemente, auxiliaram na elucidação das estruturas dos íons produtos do aduto  $\underline{1} + \underline{3}$ .

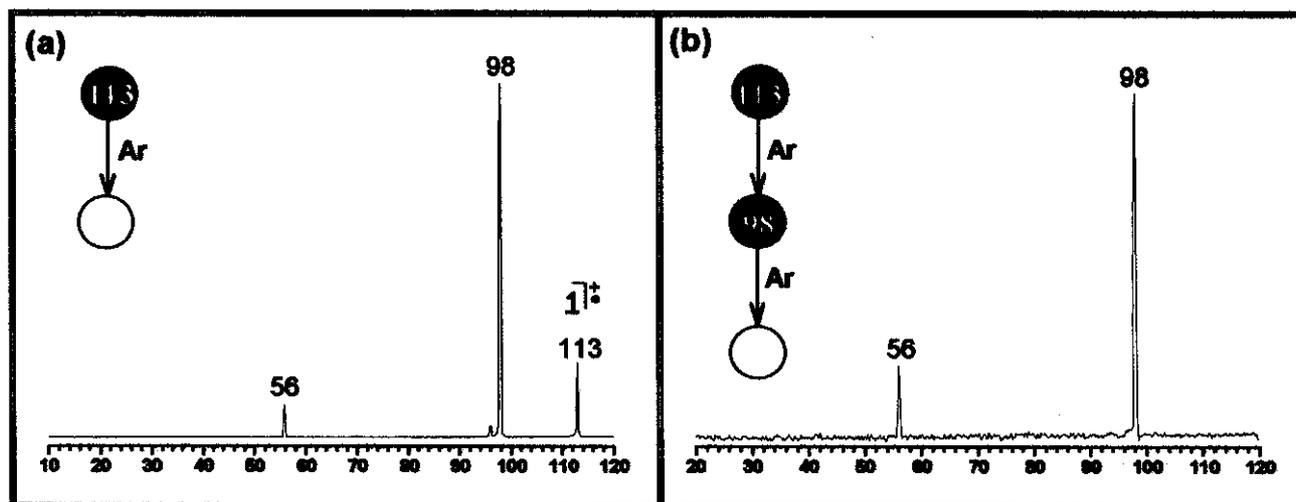


Figura IV.10: (a) Seleção e fragmentação com argônio do íon molecular de  $\underline{1}$  formado via EI - MS<sup>2</sup>. (b) Seleção e fragmentação do íon de  $m/z$  98 - MS<sup>3</sup>.

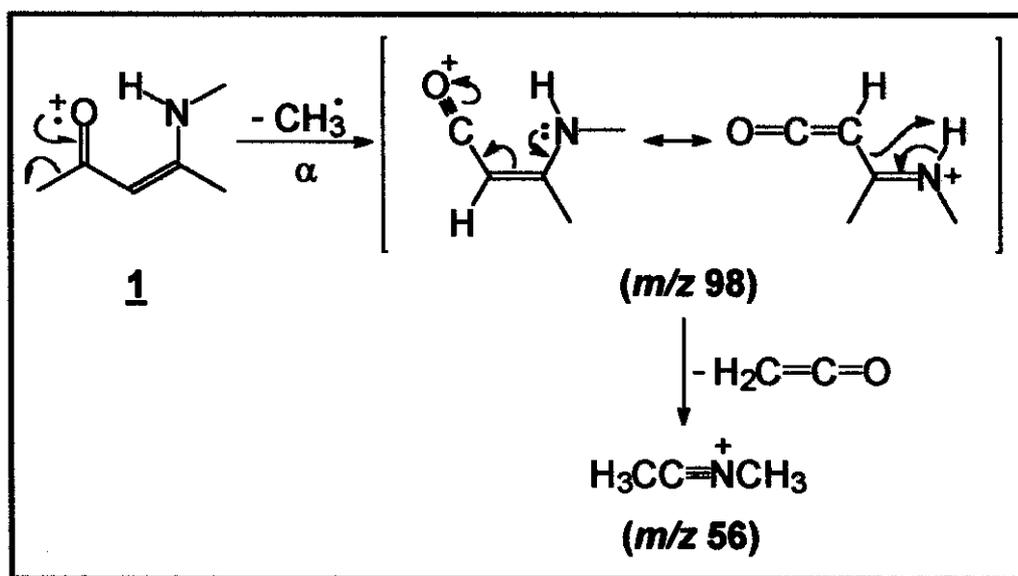


Figura IV.11: Caminho de fragmentação sugerido para a enaminona  $\underline{1}$  formar os íons produtos de  $m/z$  98 e 56 via EI.

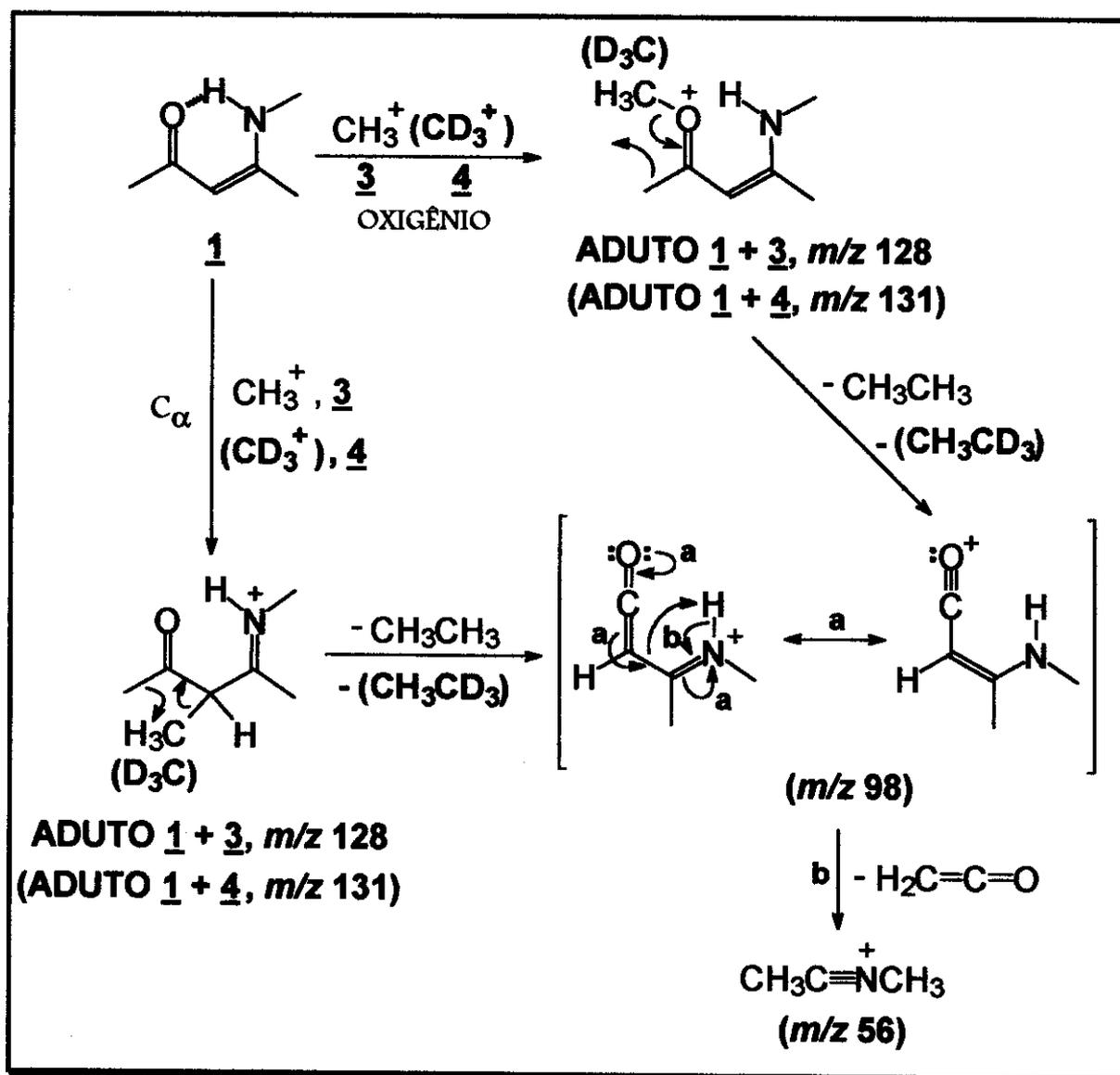


Figura IV.12: Caminhos de fragmentação sugeridos para o aduto  $\underline{1} + \underline{3}$  ( $\underline{1} + \underline{4}$ ), que indicam reação eletrofílica no carbono  $\alpha$  e no oxigênio.

Com respeito a Figura IV.12, apesar de ser possível escrever um mecanismo de fragmentação para a formação do íon de  $m/z$  98 através da adição de cátion metílico no carbono  $\alpha$ , é muito mais provável que a adição seja no oxigênio onde, para perder uma molécula de etano, quebra-se uma ligação C-O ao invés de uma ligação C-C. Outro fator é que se o íon de  $m/z$  128, proveniente da reação no carbono  $\alpha$ , fosse formado em abundância significativa este provavelmente fragmentar-se-ia para formar o íon acílio ( $m/z$  43), além do íon de  $m/z$  98 (Figura

IV.13). Sabe-se que íons acílios são bastante estáveis e facilmente obtidos em fase gasosa numa grande variedade de processos dissociativos.<sup>11</sup>

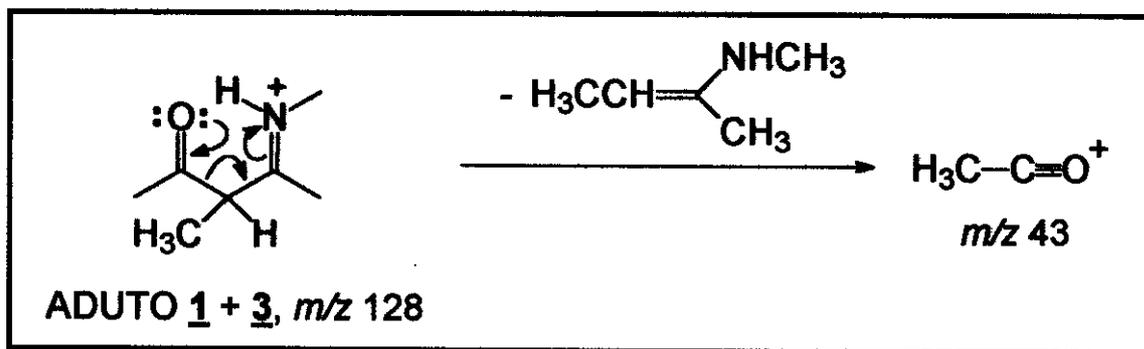


Figura IV.13: Formação do íon acílio a partir do aduto 1 + 3 metilado no carbono  $\alpha$ .

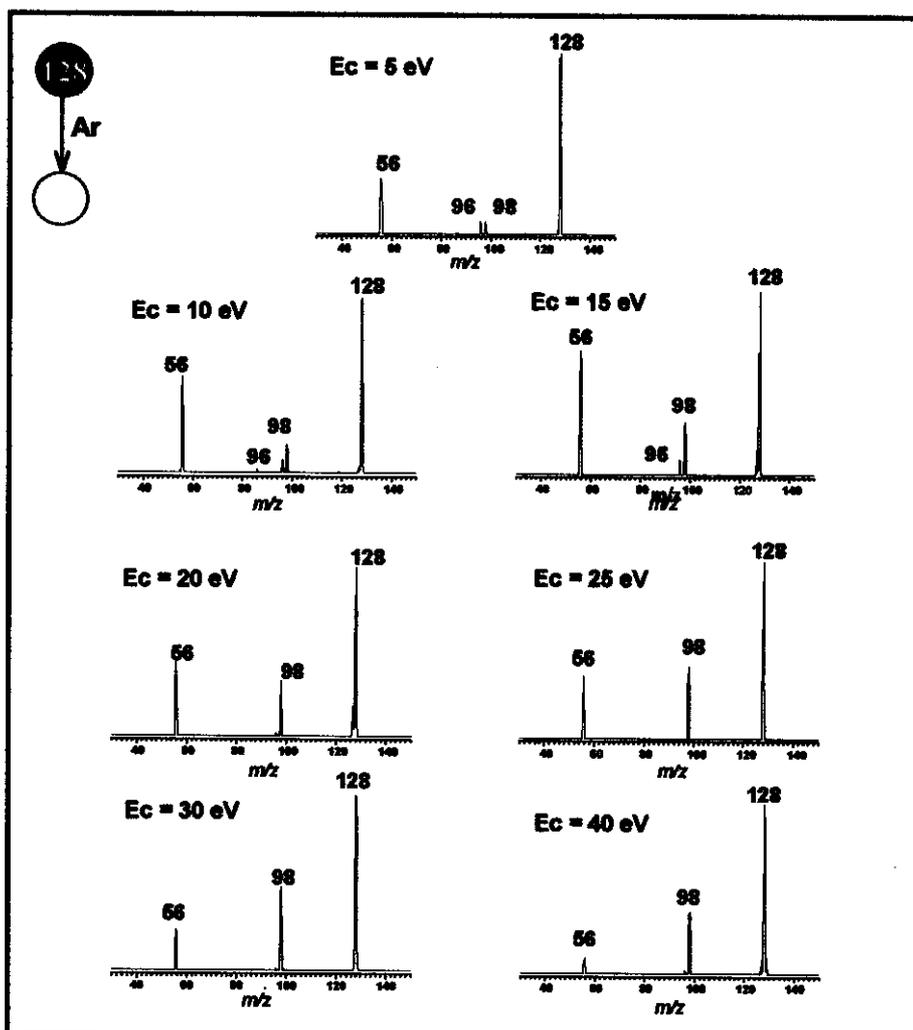


Figura IV.14: Espectros CID do aduto 1 + 3 à várias energias de colisão - ERMS

## ADIÇÃO ELETROFÍLICA EM ENAMINONAS - IV. 13

Outro método utilizado para verificar a veracidade das rotas de fragmentação sugeridas anteriormente foi o da obtenção do espectro CID do aduto 1 + 3 à várias energias de colisão (ERMS - Figura IV.14). Os resultados destes espectros foram compilados num gráfico de ERMS, no qual pode-se ver o comportamento da abundância dos íons de  $m/z$  98 e 96 em relação a variação na energia de colisão (Figura IV.15). Note que há uma diminuição na abundância do íon de  $m/z$  96 com o aumento da energia de colisão, isto é, este íon deve ser formado principalmente via mecanismos que envolvam rearranjos. Sendo assim, os mecanismos de fragmentação que foram sugeridos para a formação deste íon estão de acordo com este resultado (Figuras IV.5 e 6). Voltando ao gráfico de ERMS, observe que a abundância do íon de  $m/z$  98 aumenta com o aumento da energia de colisão, o que significa que este íon deve ser formado principalmente por uma clivagem direta. Este resultado também corrobora a rota por dissociação direta sugerida para a formação deste íon, como é mostrado na Figura IV.12. Portanto, os dados de ERMS fornecem suporte adicional aos caminhos sugeridos para a fragmentação do aduto 1 + 3.

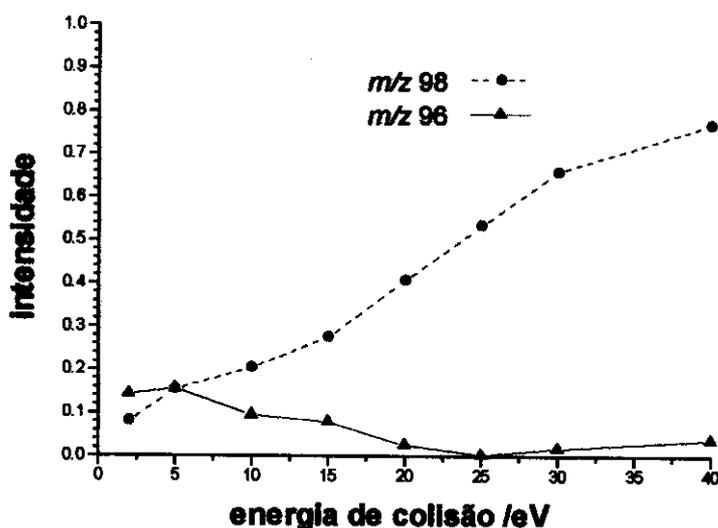
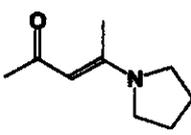


Figura IV.15: Gráfico de ERMS da dissociação do íon aduto de  $m/z$  128 obtido via  $\text{CH}_3\text{I}/\text{CI}$  da enaminona 1.


**IV.2.B. REATIVIDADE DA ENAMINONA 2**


**EM REAÇÕES ÍON-MOLÉCULA**

A enaminona 2 também apresentou reação de adição com cátion metílico 3 formando o aduto 2 + 3 de  $m/z$  168, sendo que este se fragmentou para formar íons de  $m/z$  138, 85 e 55 (Figura IV.15). Note que a diferença de massa entre o íon aduto e o fragmento de  $m/z$  138 é de 30u, isto é, há a perda provável de uma molécula de etano. O caminho de fragmentação para a formação deste íon está ilustrado na Figura IV.16. Observe que este comportamento é análogo ao anteriormente descrito para a enaminona 1. Neste caso, é mais provável também que a reação de adição tenha ocorrido preferencialmente no oxigênio pelos mesmos motivos apresentados anteriormente.

Comparando-se os esquemas de fragmentação apresentados nas Figuras IV.12 e IV.16, pode-se observar que enquanto o íon acílio de  $m/z$  98 pode se fragmentar perdendo uma molécula de ceteno, o íon acílio correspondente de  $m/z$  138 não tem como perder ceteno para se fragmentar. De fato, o íon de  $m/z$  138 se mostrou bastante resistente a dissociação por CID não apresentando nenhum íon produto em seu espectro  $MS^2$  (Figura IV.15.c). Analogamente à enaminona 1, foi obtido o espectro de massas via EI de 2 (Figura IV.17.a) e também foi constatado ser o íon acílio correspondente a este composto um íon primário e estável, cuja estabilidade foi comprovada através do respectivo espectro CID, o qual também não apresentou nenhum íon produto (Figura IV.17.b e c). Este resultado é muito importante para provar a identidade dos dois íons acílios obtidos via EI e CI (compare as Figuras IV.16 e IV.18), tal qual como para a enaminona 1.

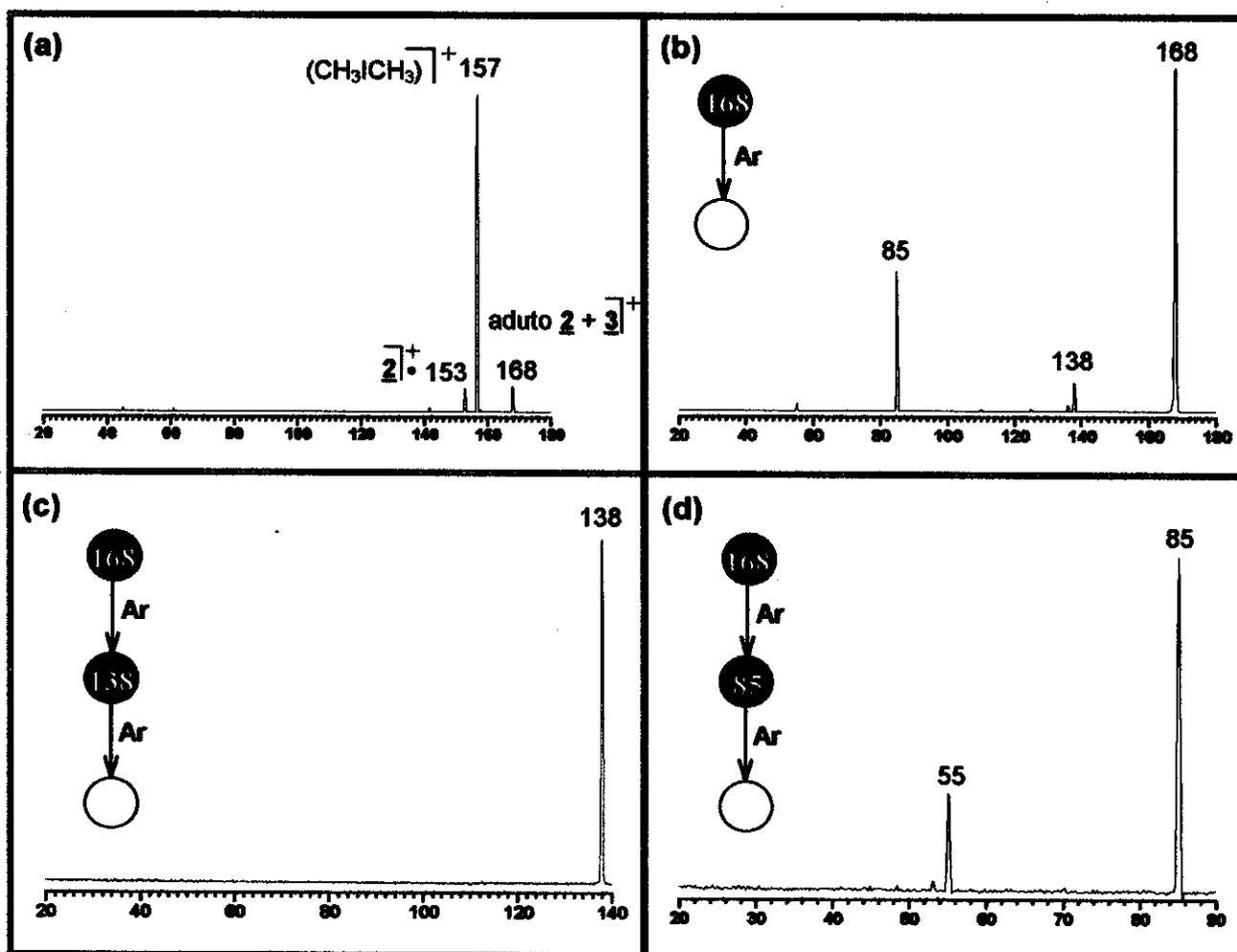


Figura IV.15: (a) Formação do aduto  $\underline{2} + \underline{3}$  via CI/MS com iodeto de metila. (b) Fragmentação do íon aduto -  $MS^2$ . (c) Seleção e fragmentação do íon de  $m/z$  138 -  $MS^3$ . (d) seleção e fragmentação do íon de  $m/z$  85 -  $MS^3$ .

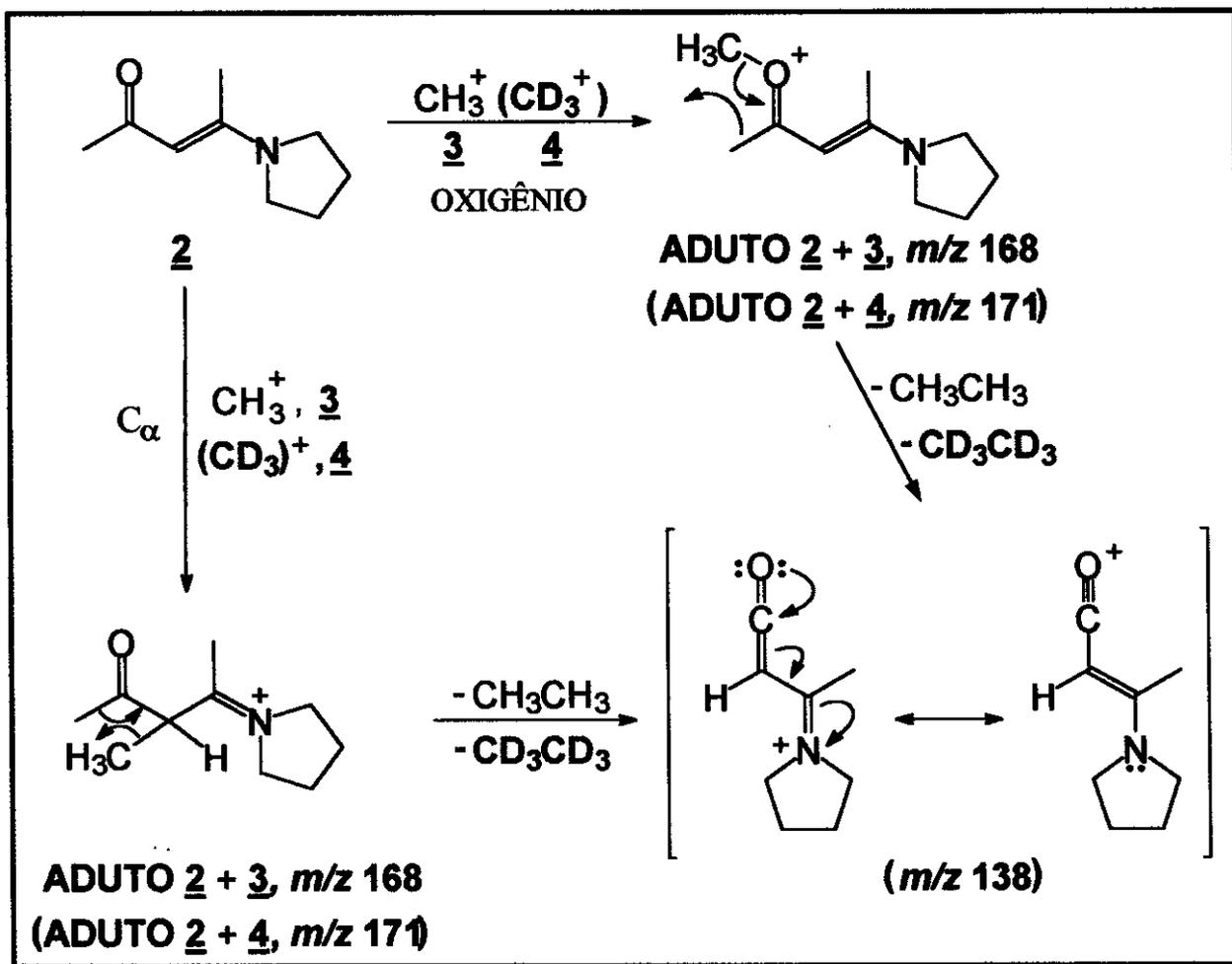


Figura IV.16: Caminhos de fragmentação sugeridos para o aduto  $\underline{2} + \underline{3}$  ( $\underline{2} + \underline{4}$ ), que indicam reação eletrofílica no carbono  $\alpha$  e no oxigênio.

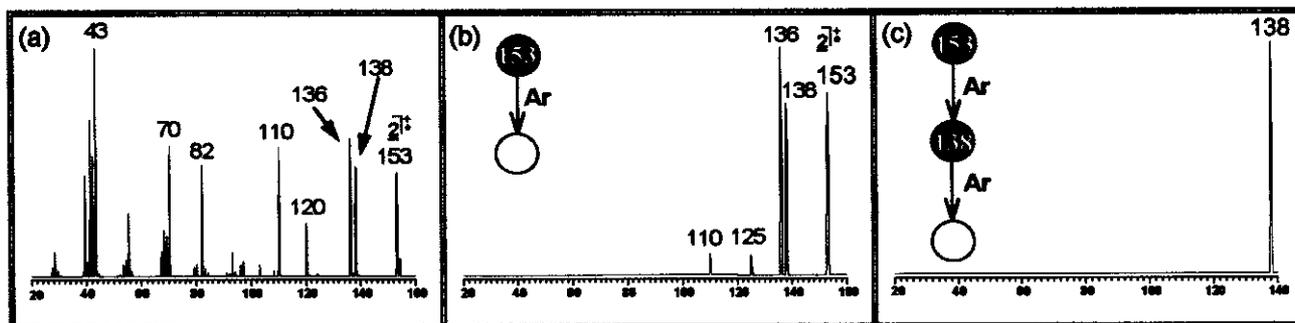


Figura IV.17: (a) Espectro de massas via EI da enaminona  $\underline{2}$ . (b) Seleção e fragmentação com argônio do íon molecular de  $\underline{2}$  formado via EI -  $\text{MS}^2$ . (c) Seleção e fragmentação do íon de  $m/z$  138 -  $\text{MS}^3$ .

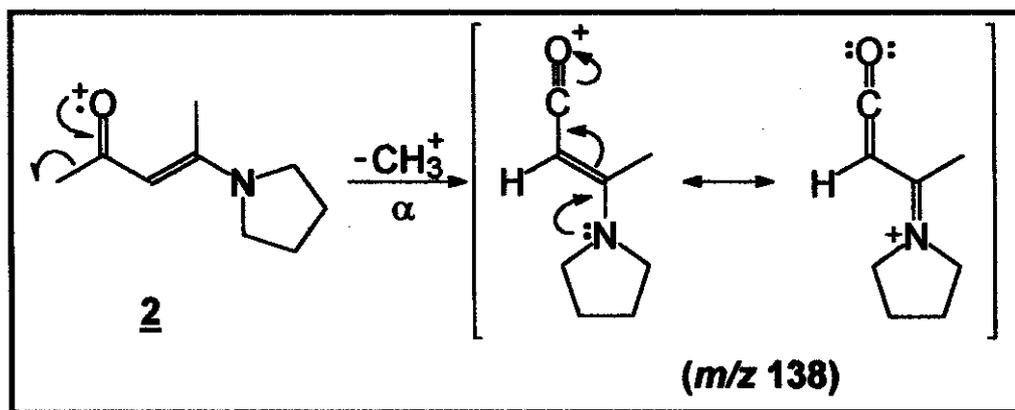


Figura IV.18: Caminho de fragmentação sugerido para a enaminona 2 que leva a formação do íon produto de  $m/z$  138 via EI.

Ainda em relação ao espectro CID do aduto 2 + 3 (Figura IV.15.b), acredita-se que o outro íon produto de  $m/z$  85 é indicativo de reação no nitrogênio (Figura IV.19). Inicialmente, pensou-se na estrutura da N-metilpirrolidina para o íon 6, porém o íon autêntico da N-metilpirrolidina forneceu um espectro CID diferente; compare as Figuras IV.15.d e IV.20. É possível que o aduto 2 + 3 ao se fragmentar com perda do radical  $C_5H_7O^\cdot$  tenha formado um íon acíclico (íon 6). A estrutura do radical  $C_5H_7O^\cdot$  não foi especificada na Figura IV.19, uma vez que este pode sofrer inúmeros rearranjos difíceis de prever a fim de alcançar uma forma mais estável.

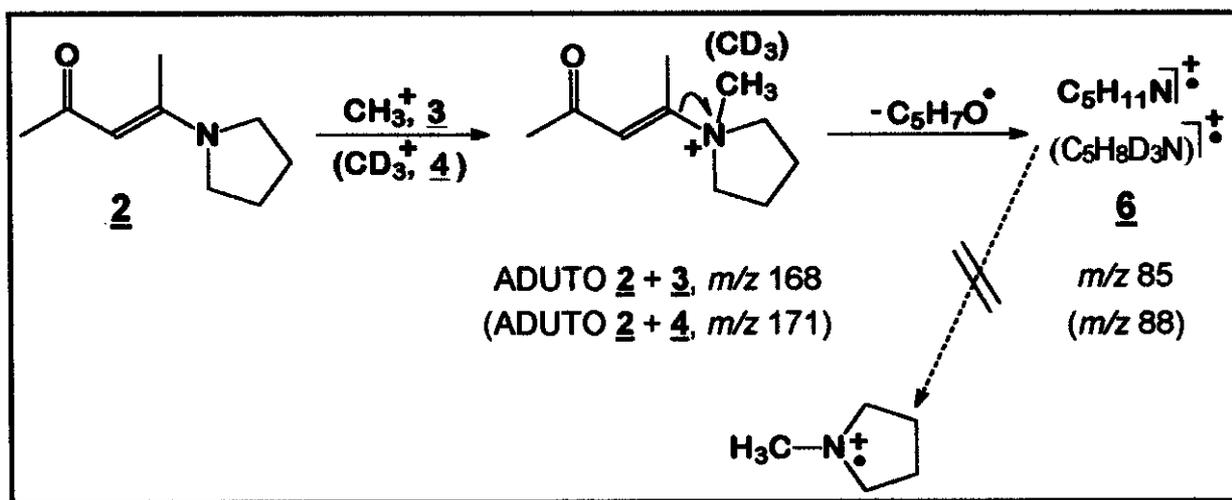


Figura IV.19: Caminho de fragmentação sugerido para o aduto 2 + 3 (2 + 4), que indica reação eletrofílica no nitrogênio.

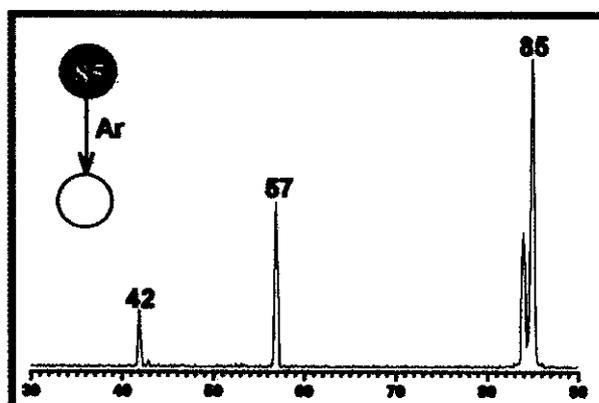


Figura IV.20: Espectro CID do íon autêntico da N-metilpirrolidina -  $MS^2$ .

Da mesma forma que para a enaminona 1, foi feito o experimento com marcação isotópica para a enaminona 2. Agora, o aduto 2 + 4 formado apresenta  $m/z$  171 como pode ser observado Figura IV.21.a. A seleção e fragmentação deste aduto forneceu íons produtos de  $m/z$  138 e 88 (Figura IV.21.b) Note que estes dados são concordantes com os mecanismos de fragmentação sugeridos nas Figuras IV.16 e IV.19.

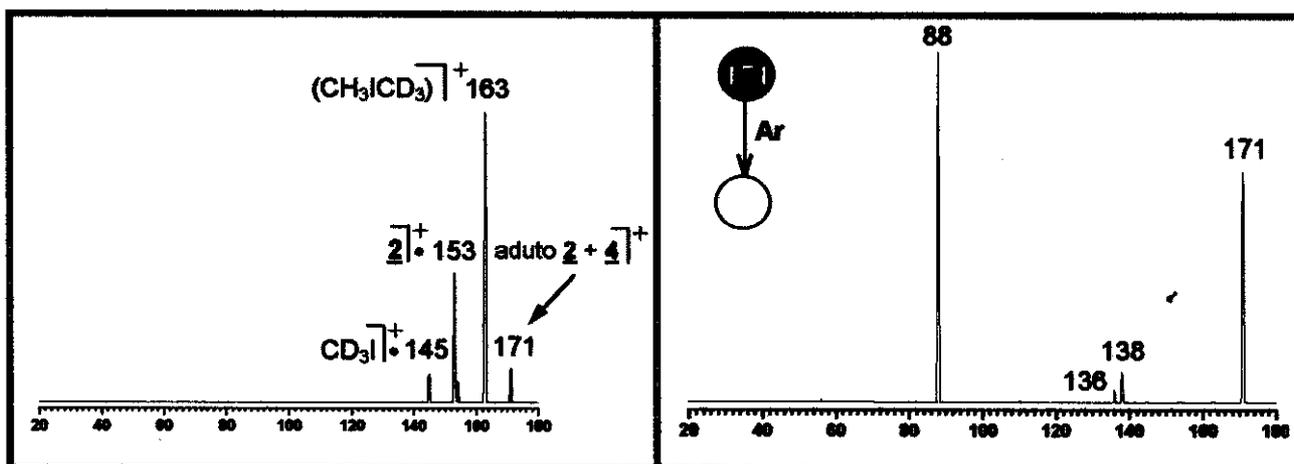


Figura IV.21: (a) Formação do aduto 2 + 4 via CI/MS com iodeto de metila deuterado. (b) fragmentação do aduto 2 + 4 -  $MS^2$ .

 IV.2.C. DIRIGINDO A ALQUILAÇÃO:

O-ALQUILAÇÃO VS C-ALQUILAÇÃO VS N-ALQUILAÇÃO

Existem vários métodos experimentais bem estabelecidos para se dirigir uma alquilação em solução.<sup>12</sup> Considerando especificamente as enaminonas, existem vários trabalhos em solução exemplificando de que forma deve-se proceder para dirigir uma alquilação a um sítio específico (C-alquilação vs O-alquilação vs N-alquilação).<sup>3,5b-e,5f</sup> Por outro lado, em fase gasosa essas informações são muito mais limitadas.<sup>1b</sup> Porém, existe um trabalho interessante na literatura, de Zappey e colaboradores,<sup>13</sup> no qual foi possível dirigir a transferência de cátion metílico com a mudança de gás reagente utilizado na CI de 1-fenil-2-aminopropano. Considerando que este composto contém dois sítios de alquilação, um anel fenila (C-alquilação) e um grupamento amina (N-alquilação), eles observaram que o  $\text{CH}_3\text{FCH}_3^+$  transfere cátion metílico tanto para o anel como para o grupo amina. Por outro lado, os íons  $(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3^+$  e o  $\text{CH}_3\text{ClCH}_3^+$  são capazes de dirigir a metilação seletivamente para o grupo amino (Figura IV.22).

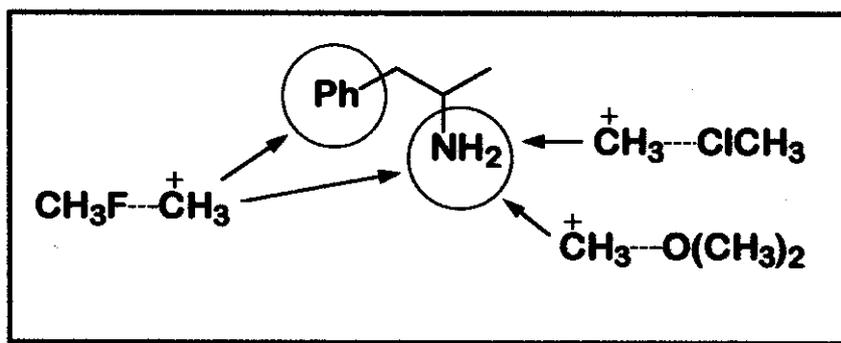


Figura IV.22: C-alquilação vs N-alquilação de 1-fenil-2-aminopropano por CI através da mudança de gás reagente.

Neste trabalho, tentou-se dirigir a adição de cátion metílico através da utilização de outros reagentes para a CI. Escolheu-se os compostos cloreto de metila, dimetil éter e dimetilcarbonato (Figura IV.23). A reação foi feita com a enaminona 1 e foi observado a formação do aduto 1 + 3 ( $m/z$  128) apenas com o cloreto de metila; os outros dois reagentes não conseguiram transferir metila para a enaminona (Figura IV.24.a). Fez-se os experimentos CID do ion de  $m/z$  128 à várias energias de colisão (Figura IV.24.b) e destes dados construiu-se o gráfico

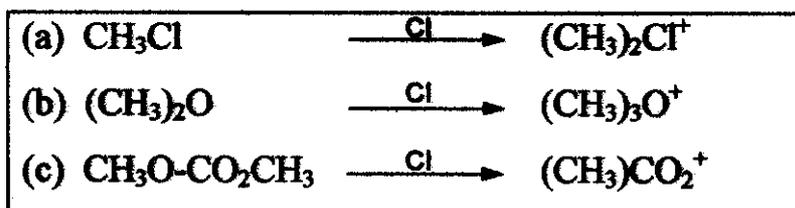


Figura IV.23: CI do (a) cloreto de metila, (b) dimetil éter e (c) dimetilcarbonato

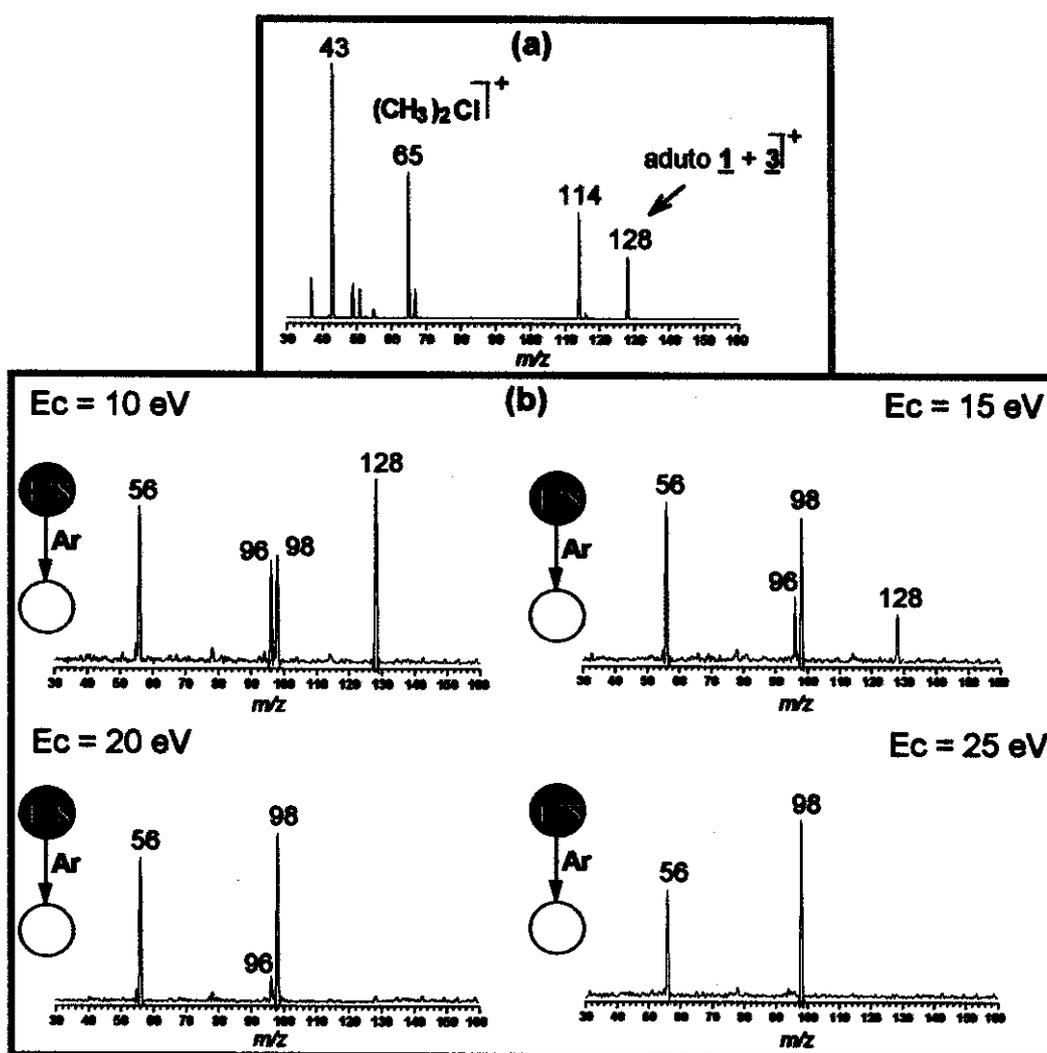


Figura IV.24: (a) Formação do aduto  $\underline{1} + \underline{3}$  via CI/MS com cloreto de metila. (b) Espectros CID do aduto  $\underline{1} + \underline{3}$  à várias energias de colisão - ERMS

de ERMS. Comparando-se os gráficos de ERMS para a dissociação do aduto obtido via  $\text{CH}_3\text{I}/\text{CI}$  e via  $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{CI}$  observa-se que há um mesmo comportamento na abundância dos produtos de dissociação em função da energia de colisão para ambos os casos (Figura IV.25). Portanto, conclui-se que provavelmente os dois íons reagentes ( $\text{CH}_3\text{ICH}_3^+$  e  $\text{CH}_3\text{ClCH}_3^+$ ) promovem a metilação da enaminona 1 no(s) mesmo(s) sítio(s) reacional(s).

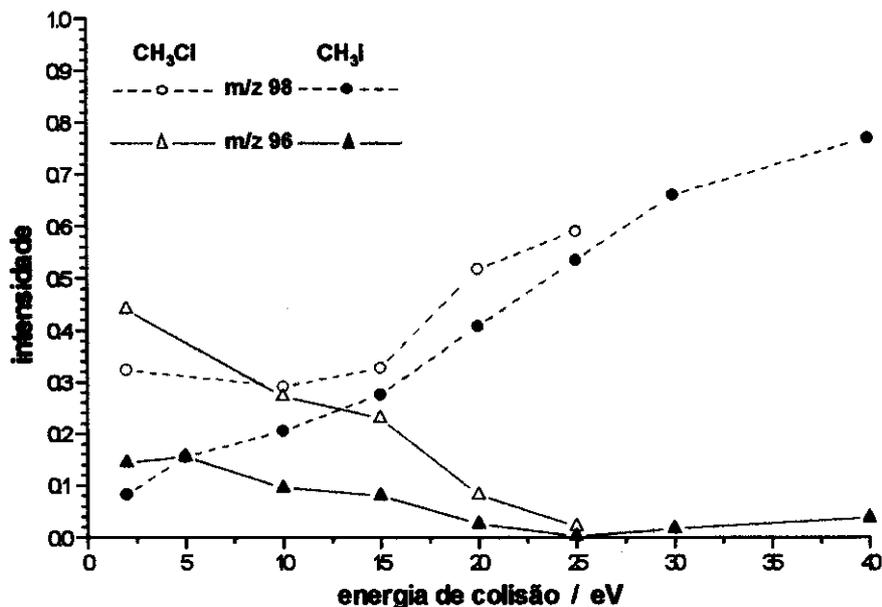


Figura IV.25: Gráfico de ERMS da dissociação do íon aduto de  $m/z$  128 obtido via  $\text{CH}_3\text{I}/\text{CI}$  e  $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{CI}$ .

### IV.3. RESUMO DOS RESULTADOS

No caso da enaminona 1, a reação eletrofílica em solução é preferencial pelo nitrogênio seguido de alguma reação pelo carbono  $\alpha$ . Por outro lado, em fase gasosa, os resultados experimentais sugerem que o sítio de reação preferencial é o oxigênio seguido de alguma reação pelo carbono  $\alpha$ . Com respeito à enaminona 2, o único sítio ativo para reação eletrofílica em solução é o nitrogênio. Porém, em fase gasosa, os dados experimentais indicam que tanto o nitrogênio quanto o oxigênio estão sujeitos à sofrerem reação eletrofílica (Figura IV 26). Estas diferenças devem, portanto, refletir o efeito do solvente sobre a reatividade química das enaminonas estudadas.

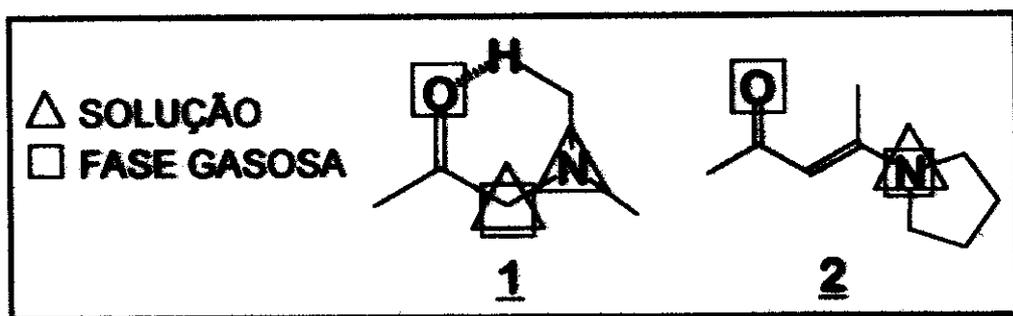


Figura IV 26: Resumo da reatividade em fase gasosa para as enaminonas **1** e **2**, comparando-se com a reatividade em solução.

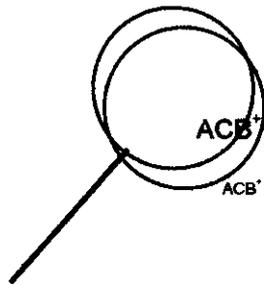


## IV.4. BIBLIOGRAFIA

- (a) Wood, K. V.; Burinsky, D. J.; Cameron, D.; Cooks, R. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5236.  
(b) Cheung M.; Harrison, A. G. *J. Mass Spectrom.* **1995**, *30*, 1267.
- (a) Augusti, R.; Eberlin, M. N.; Kascheres, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1355. (b) Eberlin, M. N.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2084. (c) Eberlin, M. N.; Takahata, I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5150. (d) Eberlin, M. N.; Takahata, I.; Kascheres, C. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1990**, *207*, 143. (e) Augusti, R.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7079. (f) Augusti, R.; Kascheres, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6723.
- Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277.
- (a) Eberlin, M. N. “Estudo das reações de  $\alpha$ -diazocetonas com enaminonas”, *Tese de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas **1984**. (b) Eberlin, M. N. “Estudo das reações de  $\alpha$ -diazocetonas com enaminonas. Reatividade e utilidades sintéticas. Novo método de síntese de pirróis”, *Tese de Doutorado* **1988**. (c) Augusti, R. “Estudo da reatividade de  $\alpha$ -diazocetonas heterocíclicas frente a enaminonas. Obtenção de triazóis”, *Tese de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas **1990**. (d) Augusti, R. “Desenvolvimento de um método novo e geral de síntese de 1,2,3-triazóis a partir do estudo da reatividade de compostos diazoisatinícos frente a enaminonas”, *Tese de Doutorado*, Universidade estadual de campinas **1993**.
- (a) Greenhill, J. V.; Mohamed, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1979**, 1411. (b) Greenhill, J. V.; Moten, M. A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3405. (c) Greenhill, J. V.; Moten, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1984**, 287. (d) Böhme, H.; Tränka, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 149. (e) Barluenga, J.; Jardón, J.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 802. (f) McCombie, S. W.; Metz, W. A.; Nazareno, D.; Shankar, B. B.; Tagat, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4963.
- Taft, R. W.; Gal, J.-F.; Geribald, S.; Maria, P.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 861.
- (a) *Chem. Abstr.* **82**, 15797. (b) Ayyangar, N. R.; Lahoti, R. J.; Daniel, T.; Sudalai, A. *Org. Mass Spectrom.* **1992**, *27*, 123.

8. McLafferty, F. W. *Interpretation of Mass Spectra*, University Science Books: California, 1980.
9. Bowen, R. D.; Harrison, A. G. *Org. Mass Spectrom.* **1981**, 16, 180.
10. Audier, H. E.; Monteiro, C.; Robin, D. *Org. Mass Spectrom.* **1989**, 24, 353.
11. McLafferty, F. W. *Interpretation of Mass Spectra*, University Science Books: California, 1980.
12. (a) House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, Benjamin, 1972. (b) Evans, D. A. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, 1984.
13. Zappey H.; Fokkens, R. H.; Ingemann, S.; Nibbering, N. M. M.; Florencio, H. *Org. Mass Spectrom.* **1991**, 26, 587.

# CAPÍTULO V



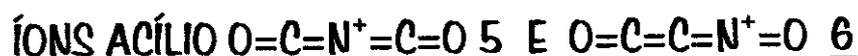


## V. CARACTERIZAÇÃO E DISTINÇÃO DE ÍONS ISÔMEROS EM REAÇÕES ÍON-MOLÉCULA E CID DE BAIXA ENERGIA RELEVÂNCIA

Reações orgânicas em solução geralmente envolvem intermediários iônicos em alguma de suas etapas-chave. Porém, esses intermediários não possuem tempo de vida suficiente para permitir a sua caracterização estrutural ou a determinação de suas propriedades químicas intrínsecas. Por outro lado, devido ao seu isolamento, esses íons possuem tempos de vida suficientemente longos para serem estudados em fase gasosa, seja por reações íon-molécula diagnóstica de estrutura ou por processos de dissociação à baixa energia. Portanto, estas duas metodologias são estratégicas na caracterização estrutural e no estudo da reatividade de íons na fase gasosa.



### V.1. INTRODUÇÃO



Um exemplo relevante da importância dos íons acílio, em solução, é a participação destes como intermediários de reação em reações de Friedel-Craft.<sup>1</sup> É interessante, portanto, proceder o estudo da reatividade destes íons em fase gasosa. Recentemente, foi constatado que esta classe de íons possui uma vasta reatividade na fase gasosa frente a diferentes tipos de reagentes neutros, tais como acetais e cetais cíclicos via transacetilação,<sup>2</sup> dienos conjugados via cicloadição polar  $[4+2]^3$  e dióis e análogos via cetalização.<sup>4</sup> Considerando que os íons 5 e 6 possam apresentar propriedades químicas características de íons acílio, uma vez que se pode representá-los, respectivamente, pelos seus híbridos de ressonância  $OCN-C^+=O$  e  $ONC-C^+=O$ , estes foram testados pelas reações citadas anteriormente.

Outra questão interessante no comportamento do íon 5 é o fato dele formar adutos estáveis e dímeros com ligações de caráter covalente com piridina.<sup>5</sup> Esta característica importante na reatividade deste íon permitiu a elaboração de uma escala de afinidades de piridinas por 5 pela

aplicação de método cinético.<sup>6</sup> No presente trabalho, é feita a comparação da reatividade do íon 5 e também do íon 6 frente a piridina, onde se espera uma diferença no comportamento destes íons isômeros.

Um terceiro aspecto interessante, que será abordado mais adiante, é o comportamento completamente diferenciado de ambos isômeros frente a CID de baixa energia. Este resultado contrasta muito com aquele obtido por Schwarz e colaboradores,<sup>7</sup> via CID de alta energia, no qual observaram uma diferença apenas sutil entre 5 e 6. A saber, ambos isômeros se dissociaram para formar os mesmos fragmentos iônicos de composição  $C_2NO^+$  ( $m/z$  54),  $CNO^+$  ( $m/z$  42),  $C_2O^+$  ( $m/z$  40),  $NO^+$  ( $m/z$  30) e  $CO^+$  ( $m/z$  28); apenas a abundância relativa dos fragmentos diagnósticos  $C_2O^+$  e  $NO^+$  são maiores para o íon 6. Em nosso trabalho, energias calculadas por CMQ foram também utilizadas para ajudar na racionalização dos limiares de dissociação observados experimentalmente.

## 🔗 V.1.A. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### ☒ V.1.B. ESCOLHA DO PRECURSOR DO ÍON 5

(*J. Mass Spectrom.* 1997, 32, 1137)

Como foi dito anteriormente, Schwarz e colaboradores<sup>7</sup> aplicaram CID de alta energia na diferenciação de 5 e 6, entre outros isômeros. Eles utilizaram a succinimida 7 como precursor do íon heterocumuleno 5 e o cloroóxidoacetato de etila 16 como precursor do íon heterocumuleno 6, ambos de  $m/z$  70. No caso do precursor 7, ele forma 5 em muito pouca abundância, o que nos levou a testar outros dois precursores, a N-bromosuccinimida 8 e o isocianato de etoxicarbonila 9,<sup>6</sup> pois ambos produzem o íon alvo de  $m/z$  70 em maior abundância que 7. Note que todos estes precursores possuem conectividade apropriada para formar o íon heterocumuleno  $O=C=N^+=C=O$  (Figura V.1).

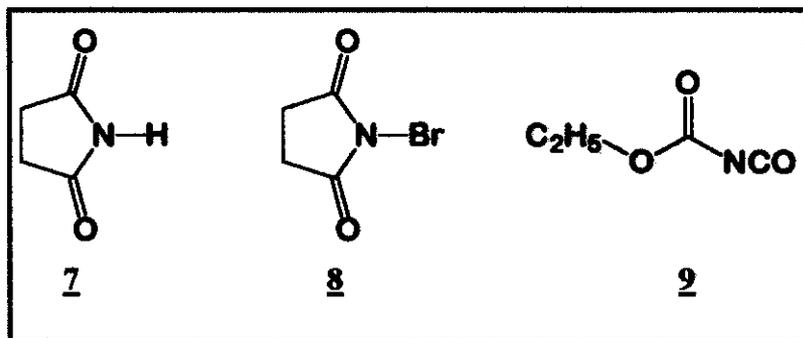


Figura V.1: Precursores do íon heterocumuleno 5.

Os espectros CID de baixa energia de 5 a partir de 7, 8, e 9 estão apresentados na Figura V.2. Observe que o íon de  $m/z$  70 dos precursores 9 e 7 se dissociam para formar unicamente um íon de  $m/z$  42 (perda de CO). Por outro lado, o íon de  $m/z$  70 do precursor 8 apresenta um espectro CID de baixa energia diferenciado dos demais. Além da perda de CO ( $m/z$  42), este íon forma fragmentos de  $m/z$  43 e 44. Note que neste caso, se o íon 5 de  $m/z$  70 pudesse ser representado apenas pela estrutura  $O=C=N=C=O^+$ , então ele não teria como se fragmentar por perda de 27u correspondendo ao fragmento observado de  $m/z$  43. Este resultado sugere que a população de íons de  $m/z$  70 proveniente da fragmentação do precursor 8, constitui-se de uma mistura do cátion heterocumuleno de interesse com pelo menos mais um isóbaro deste.

Uma significativa diminuição na abundância relativa dos íons de  $m/z$  43 e 44 em relação ao íon de  $m/z$  42 foi observada quando a energia de colisão aumentou de 10 para 20 eV (Figura V.2.c e d). Esta tendência do precursor 8 de se dissociar apenas por perda de CO pode ser melhor constatada pela observação do gráfico de ERMS (Figura V.3). Portanto, o comportamento de dissociação diferenciado deste precursor ocorre somente a energias de colisão abaixo de 30 eV, acima deste valor ele se fragmenta de forma análoga aos demais precursores, isto é, como se fosse o isômero 5 “puro”.

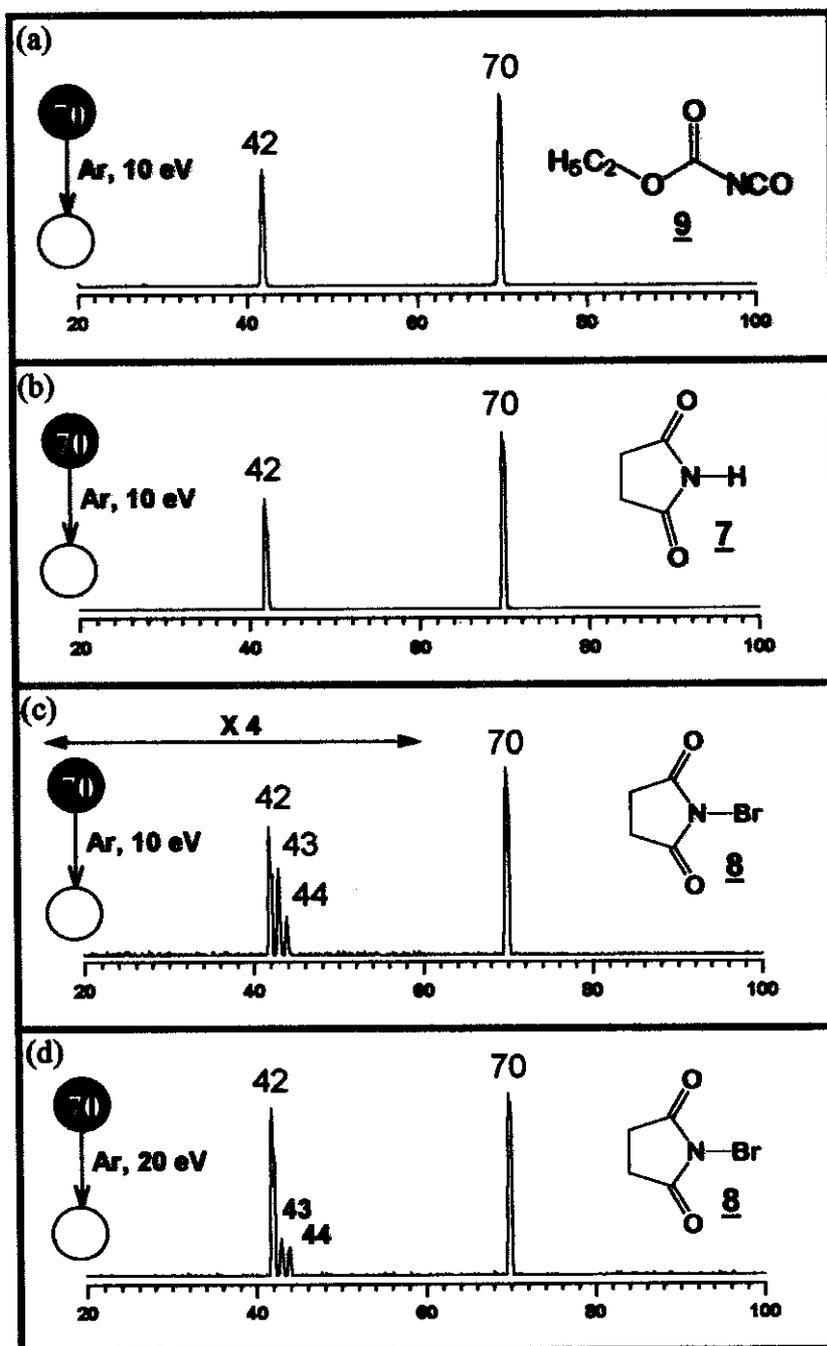


Figura V.2: Experimentos CID de íons de  $m/z$  70 formados via EI de (a) isocianato de etoxicarbonila 9, (b) succinimida 7 e (c-d) N-bromosuccinimida 8.

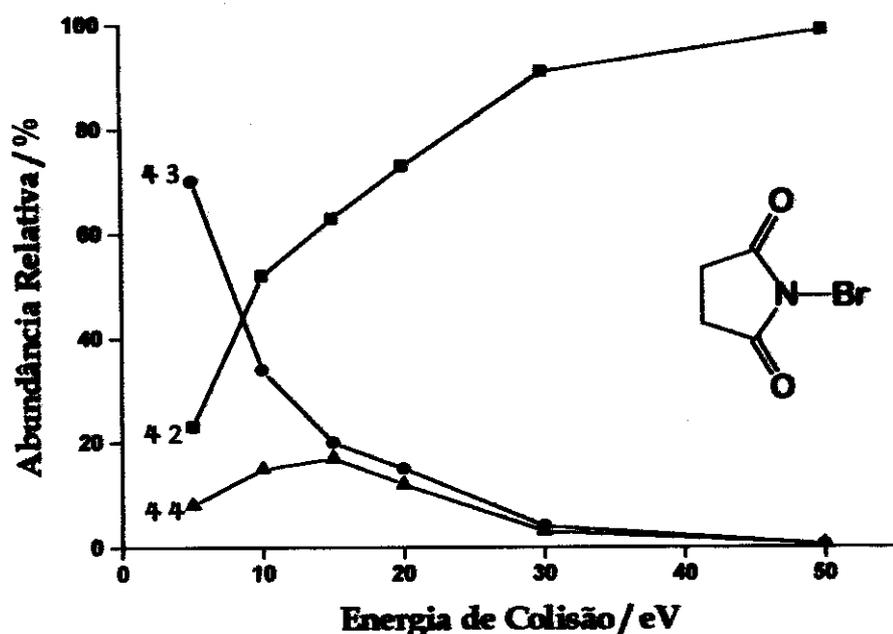


Figura V.3: Gráfico de ERMS da dissociação do íon de  $m/z$  70 formado via EI / 70 eV do precursor 8.

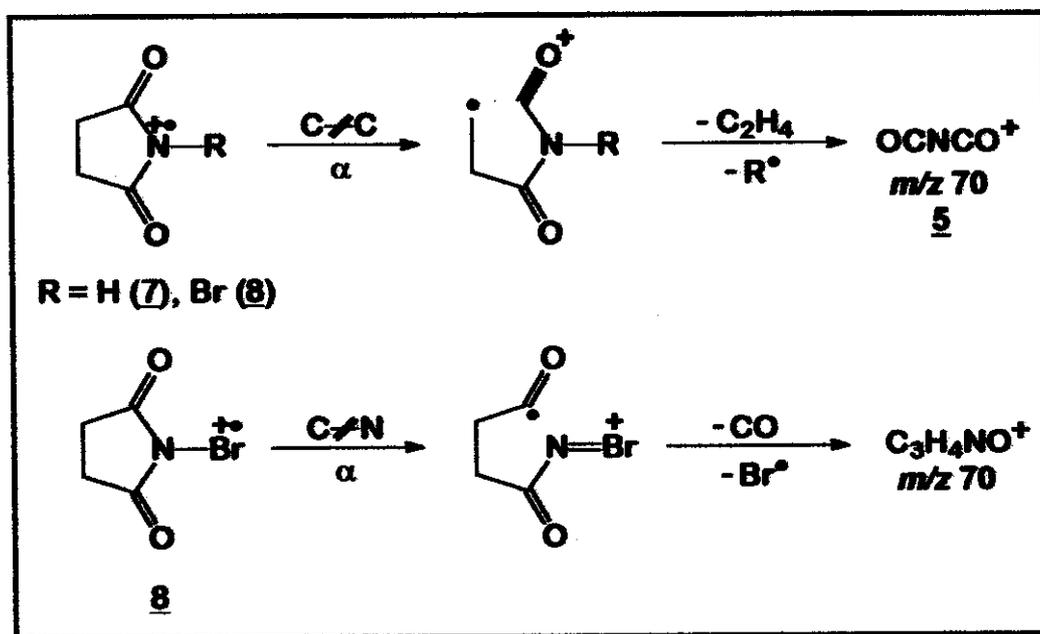
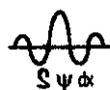


Figura V.4: Esquema para a formação dos íons  $\text{C}_2\text{NO}_2^+$  e  $\text{C}_3\text{H}_4\text{NO}^+$  considerando os diferentes sítios de ionização possíveis a partir dos precursores 7 e 8 via EI/70 eV.

Para verificar a pureza da população dos íons de  $m/z$  70 formados nestes experimentos, foram feitas medidas de MS de alta resolução para os três precursores empregados (apêndice 1). Os espectros revelaram que o precursor 9 se fragmenta para formar um feixe iônico de  $m/z$  70 de composição  $C_2NO_2^+$  puro (mais de 99,99%). Por outro lado, os precursores 7 e 8 formam um feixe iônico de  $m/z$  70 que é composto por uma mistura de  $C_2NO_2^+$  (69,99290 u) e  $C_3H_4NO^+$  (70,02929 u). Para o precursor 7, a abundância dos íons de composição  $C_3H_4NO^+$  é de somente 1%. Entretanto, para o precursor 8 esta abundância alcança o significativo valor de 36%. A presença de íons  $C_3H_4NO^+$  explica, portanto, a formação dos íons fragmentos de  $m/z$  43 e 44 observados nos experimentos CID de baixa energia (Figura V.2.c e d). É importante salientar que os dados de ERMS (Figura V.3) indicam que estes fragmentos somente são observados em energias de colisão muito baixas (menor que 30 eV), isto significa que provavelmente são necessários a ocorrência de rearranjos para a sua formação. Por outro lado, em energias de colisão maiores que 30 eV o comportamento de dissociação dos íons  $C_3H_4NO^+$  se torna similar ao observado para os íons  $C_2NO_2^+$ , isto é, ele se dissocia principalmente por perda de CO ou  $C_2H_4$  ( $m/z$  42).

Sugere-se a competição pelos diferentes sítios de ionização (Figura V.4), como uma possível explicação para a formação das populações iônicas de  $m/z$  70 de diferentes composições  $C_2NO_2^+$  e  $C_3H_4NO^+$  a partir dos precursores 7 e 8. No caso do precursor 7, a localização da carga e do radical dar-se-ia preferencialmente sobre o átomo de nitrogênio. Entretanto, para o precursor 8 tanto o átomo de nitrogênio como o bromo poderiam acomodar bem a carga e o radical, acarretando numa mistura de produtos isóbaros de 70u. Estes dois heteroátomos podem ser preferencialmente ionizados devido a sua baixa eletronegatividade ( $Br < N < O$ ). Considerando ainda a Figura V.4, observe que em ambos os casos a dissociação posterior à ionização é a clivagem  $\alpha$  para, em seguida, formar os fragmentos observados experimentalmente.

Em vista dos resultados apresentados anteriormente, decidiu-se utilizar o composto 9 como precursor do íon heterocumuleno de interesse 5 nos experimentos que serão apresentados a seguir. No caso do íon 6, o precursor utilizado foi o cloroóxidoacetato de etila 16, também utilizado por Schwarz e colaboradores.<sup>7</sup>



## V.1.C. CÁLCULOS MECÂNICO-QUÂNTICOS DOS ISÓBAROS DE $C_2NO_2^+$ . QUAIS SÃO AS ESTRUTURAS MAIS ESTÁVEIS?

(*J. Chem. Soc. Perkin trans. 2* 1997, 2347)

Considerando os íons  $C_2NO_2^+$ , é possível escrever oito estruturas isoméricas possíveis, a saber: duas lineares, duas ramificadas e quatro cíclicas (Figura V.5). Observe que os pares 5/12, 6/13, 10/14 e 11/15 são isômeros acíclicos/cíclicos relacionados.

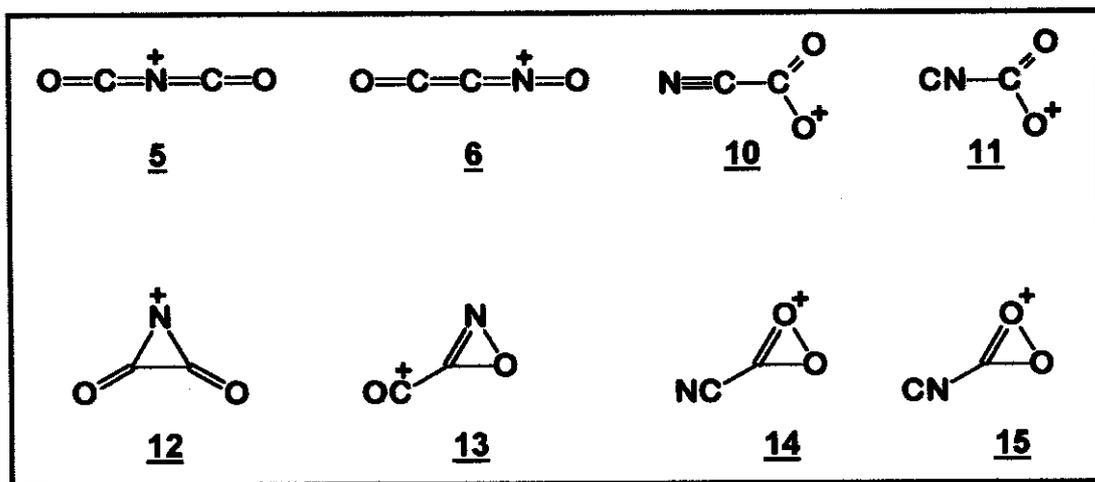


Figura V.5: Esquema das oito estruturas isoméricas possíveis do íon de composição  $C_2NO_2^+$ .

A Tabela 1 apresenta as energias totais calculadas pelo modelo G2(MP2) destes possíveis isômeros, as quais indicam que os isômeros de estrutura acíclicas 5 e 6 e as cíclicas 14 e 15 representam espécies estáveis em fase gasosa. Observe que o íon 5, o qual se mostrou o isômero mais estável, apresenta duas estruturas com um mínimo de energia, a saber uma retilínea 5 e uma angular 5', sendo a angular mais estável em 2,6 kcal/mol (Figura V.6). Considerando a pequena diferença de energia existente entre as estruturas que representam os dois mínimos locais, deve existir na fase gasosa um interessante movimento tipo “flap”, o qual promove rápida interconversão entre as formas retilínea e angular do íon 5. Voltando a Tabela 1, o isômero 6 se mostrou o segundo mais estável com energia 72,7 kcal/mol superior a do íon 5, apresentando apenas um mínimo local com estrutura retilínea (Figura V.6). Note que para ambos os íons 5 e 6 a carga positiva localiza-se principalmente sobre o carbono-CO e o comprimento desta ligação é

relativamente curto ( $\sim 1,16 \text{ \AA}$ ), o que os caracteriza como tendo estruturas de íons acílio. Ainda da Tabela 1, com respeito as estruturas cíclicas **14** e **15**, embora elas tenham se apresentado como íons estáveis ao nível G2(MP2), estas estruturas são consideravelmente mais energéticas que o isômero mais estável **5'** em 131,3 e 140,0 kcal/mol, respectivamente. A Figura V.7 apresenta as energias relativas dos quatro isômeros mais estáveis de composição  $\text{C}_2\text{NO}_2^+$  (**5**, **6**, **14** e **15**), bem como os limiares de dissociação para os isômeros **5** e **6**. Estes limiares são dados em relação às energias dos íons precursores.

Por outro lado, os cálculos *ab initio* mostraram que as estruturas de **10** à **13** representam espécies instáveis em fase gasosa, isto é, elas não se encontram num poço de energia potencial, e portanto se isomerizam, durante o procedimento de otimização de estrutura, para outras estruturas mais estáveis sem qualquer barreira de energia apreciável. Acompanhando na Figura V.5, as estruturas **10** e **11** passam por um processo de fechamento de anel formando as estruturas **14** e **15**, respectivamente. Por sua vez, o íon **12**, um íon nitrênio intrinsecamente instável, passa por um processo de abertura de anel formando o íon estável **5** pela quebra da ligação C-C. Finalmente, esperar-se-ia um comportamento análogo ao íon nitrênio **12** para o íon **13** mas, contrariamente, observou-se um processo de isomerização bastante singular. No caso do íon **13**, ocorre, inicialmente, a abertura do anel pela quebra da ligação N-O e, posteriormente, a formação do íon acílio **5** passando pelo intermediário íon nitrênio **12**. Este processo é representado na Figura V.8.

Racionalizando os resultados obtidos dos CMQ, pode-se dizer que as estruturas **5** e **6** são as mais estáveis e, portanto, a população de íons de composição  $\text{C}_2\text{NO}_2^+$  obtidas experimentalmente podem ser corretamente representadas por estas estruturas.

Tabela1: Energias totais dos isômeros de composição  $C_2NO_2^+$  e de seus fragmentos neutros e iônicos obtidos via G2(MP2).

Espécies <sup>a</sup>	Estado Eletrônico <sup>b</sup>	Energia G2(MP2) / hartree <sup>c</sup>
5 (retilínea)	singlete	-280,68925
5' (angular)	singlete	-280,69332
6	singlete	-280,57749
14	singlete	-280,48402
15	singlete	-280,47028
CO	singlete	-113,17541
NCO <sup>+</sup>	tripleto	-167,34640
O	tripleto	-74,97867
OCNC <sup>+</sup>	singlete	-205,45896
CNO <sup>+</sup>	tripleto	-167,25107
CCNO <sup>+</sup>	singlete	-205,29889
OCCN <sup>+</sup>	singlete	-205,47385
NO <sup>+</sup>	singlete	-129,39635
C <sub>2</sub> O	tripleto	-151,03858

<sup>a</sup> As espécies de 10-13 se mostraram instáveis em fase gasosa, veja discussão no texto. <sup>b</sup> A multiplicidade mais estável foi indicada pelas energias obtidas em tripleto e singlete ao nível G2(MP2). <sup>c</sup> As energias foram obtidas a temperatura de 0K.

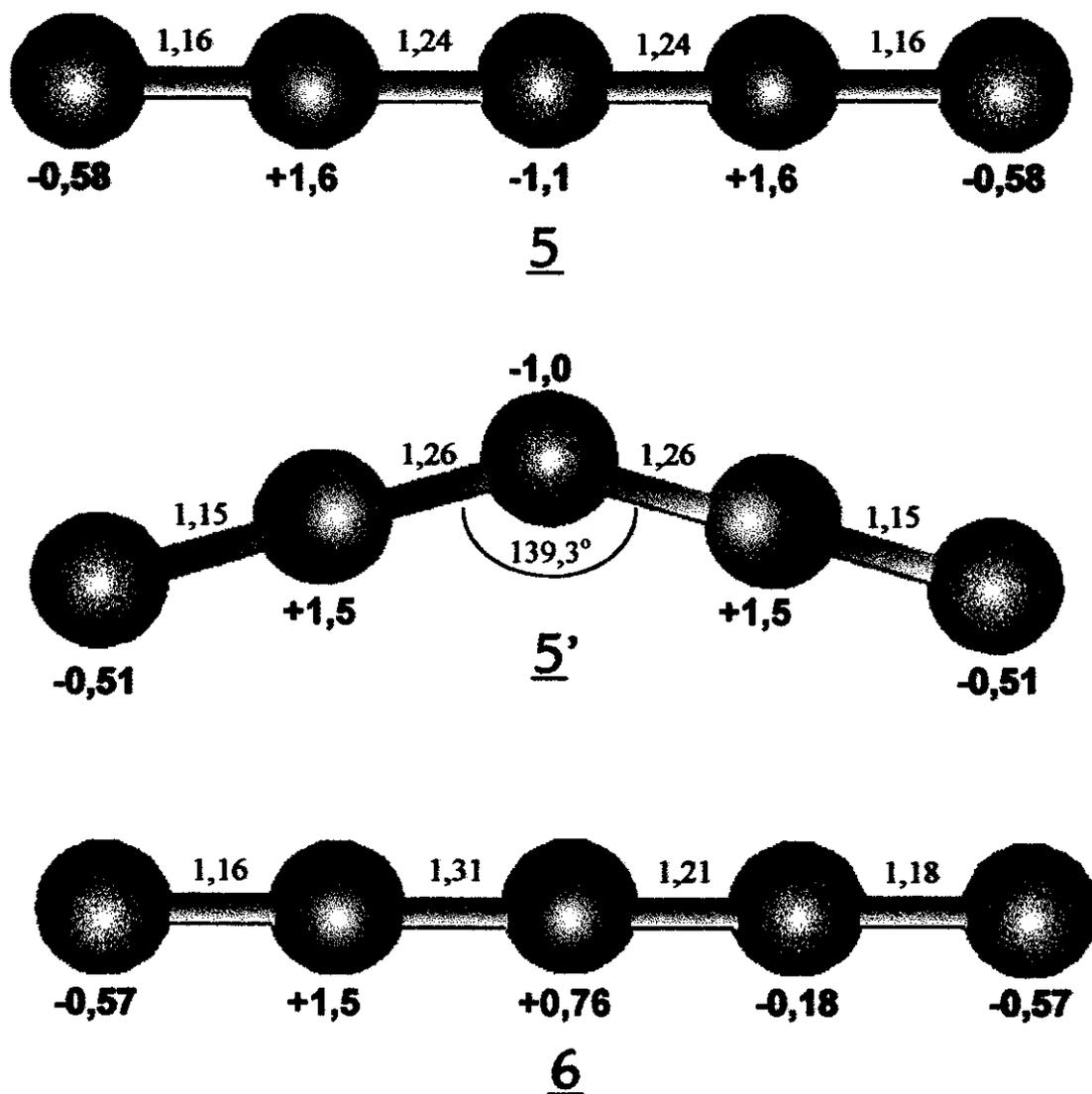


Figura V.6: Estruturas de menor energia 5 (retilínio), 5' (angular) e 6 otimizadas via *ab initio* MP2/6-31G(d). Acima de cada estrutura está representado o comprimento de ligação (Å) e abaixo a distribuição de carga de Mülliken em G2(MP2). A esfera vermelha representa um átomo de oxigênio, a azul um átomo de nitrogênio e a preta um átomo de carbono. Note que em ambos os casos a carga positiva está localizada principalmente sobre o carbono-CO e o comprimento desta ligação é relativamente curto (1,15 - 1,16 Å), o que caracteriza estruturas de íons acílio.

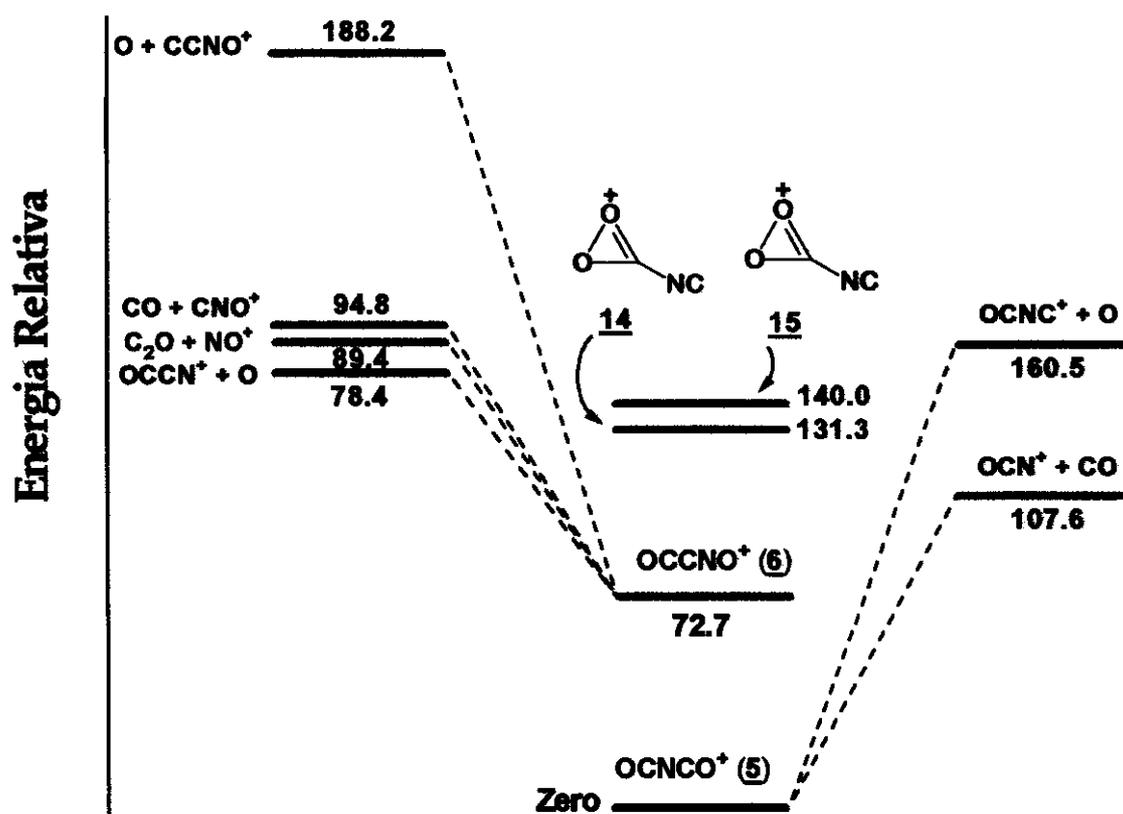


Figura V.7: Energias relativas dos quatro isômeros mais estáveis de composição  $C_2NO_2^+$  (5-6, 14-15), bem como os limiares de dissociação para os isômeros 5 e 6 dados em relação às energias dos íons precursores.

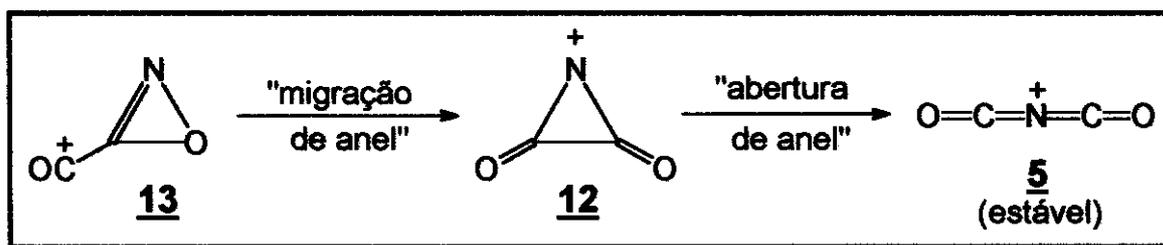


Figura V.8: Processo de isomerização do íon 13 para formar o íon 5 via intermediário íon nitrênio 12.



## V.1.D. CID DE BAIXA ENERGIA DOS ISÓBAROS



(J. Chem. Soc. Perkin trans. 2 1997, 2347)

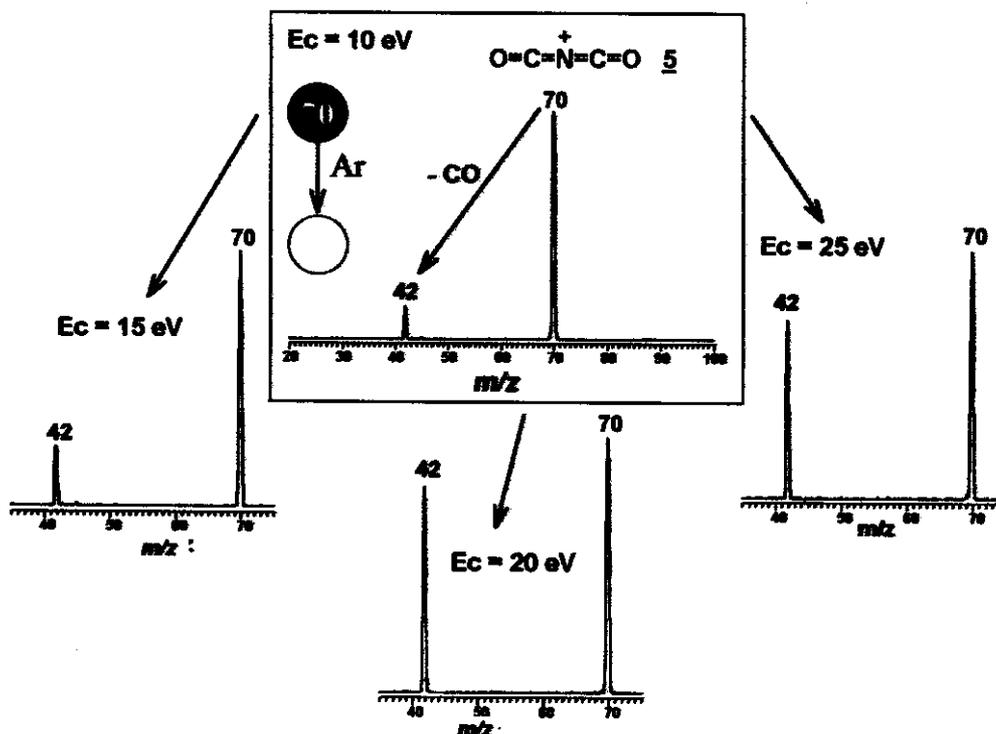


Figura V.9: Espectros CID de baixa energia (10, 15, 20 e 25 eV) do íon produto 5 ( $m/z$  70) obtido via EI/precursor 2 -  $\text{MS}^2$ .

Os processos CID de baixa energia para o íon 5 estão resumidamente apresentados na Figura V.9. Desta pode-se observar que 5 se dissocia principalmente por perda de CO ( $m/z$  42). Por outro lado, 6 mostra uma química dissociativa muito mais rica, perdendo oxigênio atômico ( $m/z$  54), CO ( $m/z$  42) e  $\text{C}_2\text{O}$  ( $m/z$  30) (Figura V.10). Schwarz e colaboradores<sup>7</sup> observaram que ambos isômeros 5 e 6 se dissociam via CID de alta energia para formar os mesmos fragmentos iônicos de composição  $\text{C}_2\text{NO}^+$  ( $m/z$  54),  $\text{CNO}^+$  ( $m/z$  42),  $\text{C}_2\text{O}^+$  ( $m/z$  40),  $\text{NO}^+$  ( $m/z$  30) e  $\text{CO}^+$  ( $m/z$  28). Portanto, um aspecto interessante que deve ser observado neste ponto é a diferença de comportamento na fragmentação do íon 5 quando submetido a CID de baixa ou alta energia. Nos processos CID de baixa energia, 5 se dissocia unicamente por perda de CO ( $m/z$  42). Note, então, que a fragmentação de 5 por perda de oxigênio atômico é um processo favorável somente via CID

de alta energia. Por outro lado, o isômero 6 apresenta um comportamento bastante similar via CID de alta e baixa energia, inclusive pela perda de oxigênio atômico. Esta singular perda de oxigênio atômico caracterizar-se-á na reatividade deste isômero também quando submetido a experimentos de reação íon-molécula. Dos resultados apresentados até este ponto fica evidente que os processos de dissociação de baixa energia são determinantes na distinção destes isômeros.

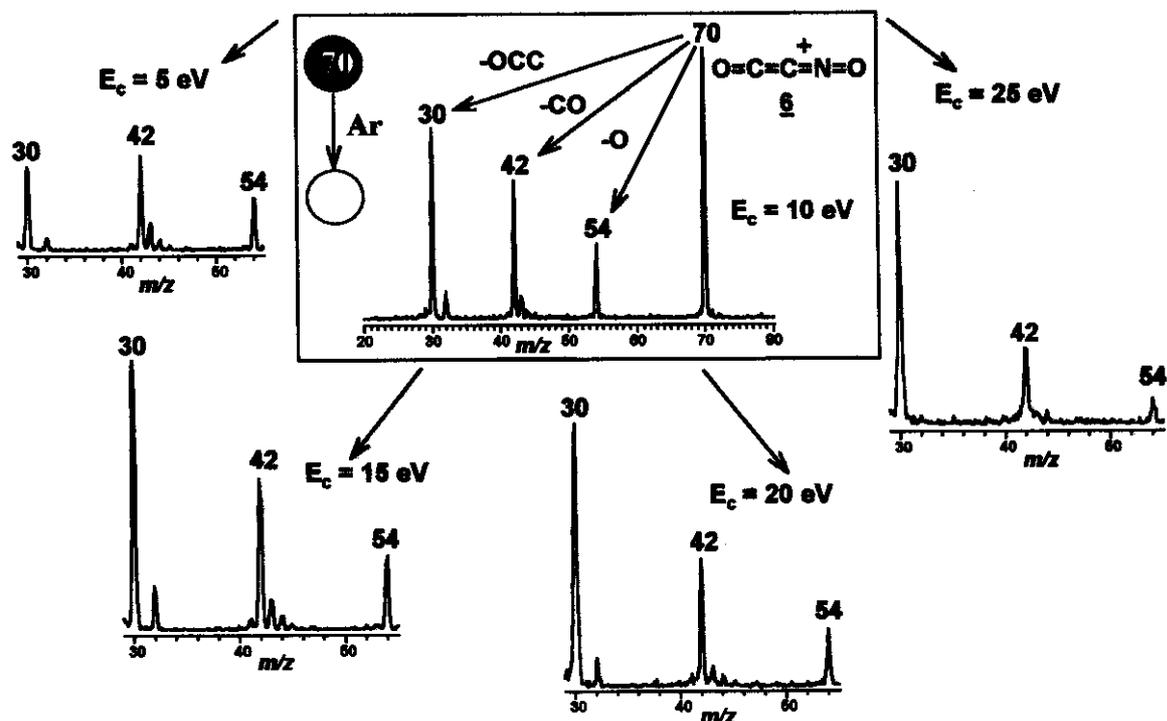


Figura V.10: Espectros CID de baixa energia (5, 10, 15, 20 e 25 eV) do íon produto 6 ( $m/z$  70) obtido via EI/precursor 16 -  $MS^2$ .

Para investigar e melhor entender esta interessante diferença de comportamento dissociativo, as energias dos vários limiares de dissociação dos dois isômeros de interesse foram obtidos a partir de CMQ, os quais podem ser visualizados na Tabela 1 (p.10). Os dados desta tabela estão sumarizados na Figura V.7 (p.12). Observe que, para o íon 5, a energia do limiar de dissociação por perda de CO é bastante inferior à energia requerida para a perda de oxigênio atômico (52,9 kcal/mol a menos), e como consequência a perda de CO é o processo observado experimentalmente (Figura V.10). Por outro lado, o limiar de dissociação por perda do átomo de oxigênio do grupo terminal NO é o processo energeticamente mais favorável para o isômero 6. Na verdade, existem para o isômero 6 três processos de dissociação com energia de seus limiares

bastante próximos, a saber a perda de O, CO e C<sub>2</sub>O (Figura V.7). Portanto, esperar-se-ia observar estes três processos de dissociação para o íon 6 sob condições de ativação por colisão como, de fato, foi observado experimentalmente (Figura V.10).



## V.1.E. REATIVIDADE EM REAÇÕES ÍON-MOLÉCULA

### DOS ISÓBAROS $O=C=N^+=C=O$ 5 E $O=C=C=N^+=O$ 6

(*J. Chem. Soc. Perkin trans. 2* 1997, 2347)

#### ◆ Cicloadição polar [4+2<sup>+</sup>]:

Sob condições que favorecem reação íon-molécula, os íons 5 e 6 são inertes frente a cicloadição polar [4+2<sup>+</sup>] com isopreno 17. Ambos os espectros produto de reação apresentam uma série de íons produtos, os quais são formados pela reação do próprio isopreno neutro com isopreno ionizado (*m/z* 69, 81, 95, 107, 121, 135, 137, 149 - Figura V.11). Portanto, em nosso caso, está ocorrendo principalmente uma reação de troca de carga entre 5 ou 6 com isopreno.

É conhecido que vários íons acílio reagem com isopreno 17<sup>3</sup> através de uma reação de cicloadição polar [4+2<sup>+</sup>], porém sabe-se também que esta reação não é geral pois alguns íons acílio se mostram inertes frente a esta cicloadição.<sup>4</sup> Portanto, não foi surpresa verificar que 5 e 6 são também inertes frente a cicloadição polar [4+2<sup>+</sup>].

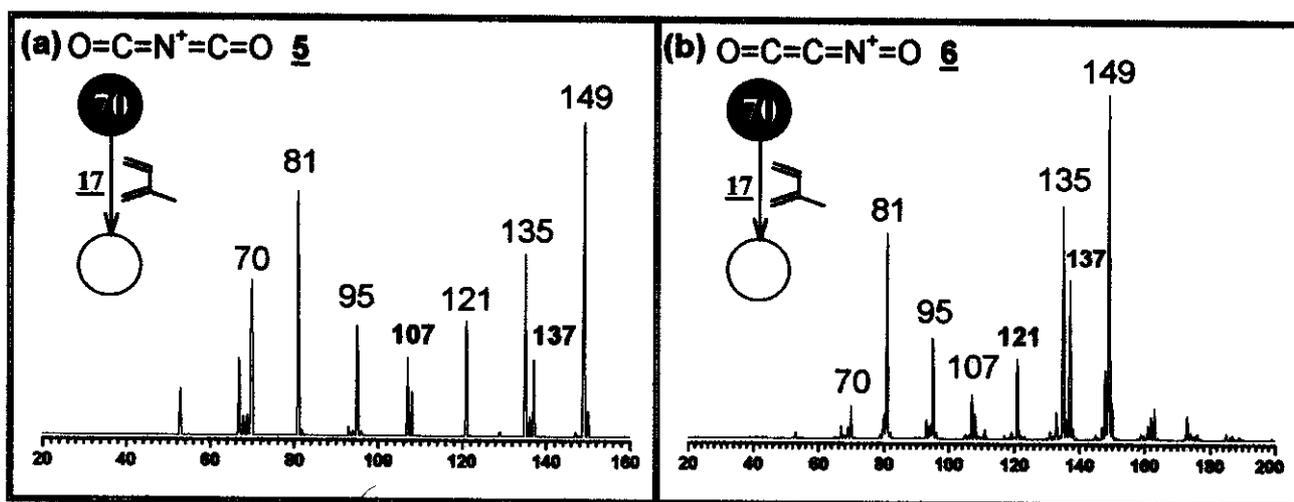


Figura V.11: Espectro produto da reação de cicloadição polar [4+2<sup>+</sup>] dos íons (a) 5 e (b) 6 com 17 - MS<sup>2</sup>.

◆ Cetalização:

Como foi dito na introdução, os íons acílio sofrem cetalização na presença de dióis e análogos em fase gasosa.<sup>4</sup> Nestas reações foi determinado por MS<sup>3</sup> e experimentos com <sup>18</sup>O, que o produto formado é um cetal cíclico iônico, isto é, íons 1,3-dioxolanílio.<sup>8</sup> Os íons 5 e 6, de interesse neste trabalho, reagiram com 2-metoxietanol 18 via cetalização como esperado formando o íon 1,3-dioxolanílio em moderado rendimento (Figura V.12). O mecanismo geral para a formação deste produto está esquematizado na Figura V.13.

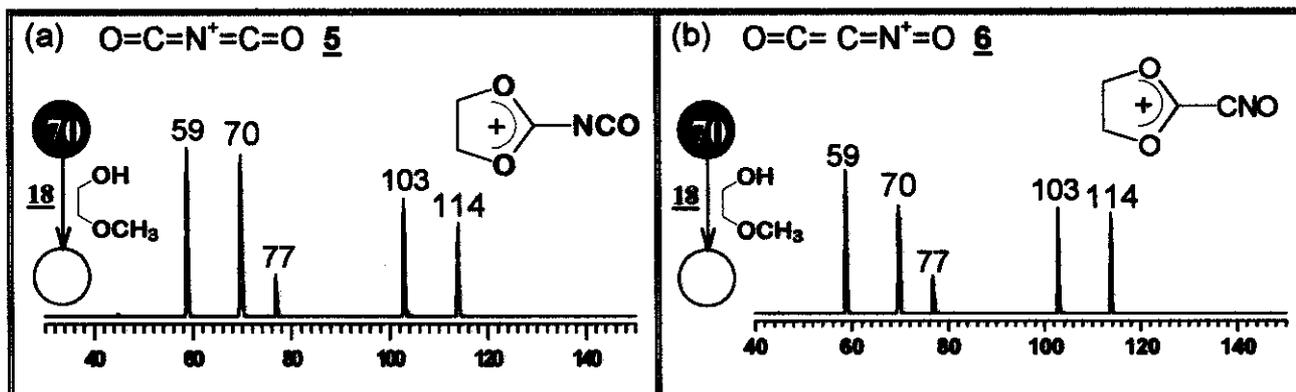


Figura V.12: Espectro da reação de (a) 5 e (b) 6 com 18 formando o cetal cíclico iônico ( $m/z$  114) - MS<sup>2</sup>. A formação dos produtos de  $m/z$  77, 59 e 103 é obtida provavelmente por reações secundárias do aduto iônico de  $m/z$  114 com 18 iniciado por transferência de próton ( $m/z$  70  $\rightarrow$   $m/z$  114  $\rightarrow$   $m/z$  77  $\rightarrow$   $m/z$  59  $\rightarrow$   $m/z$  103).

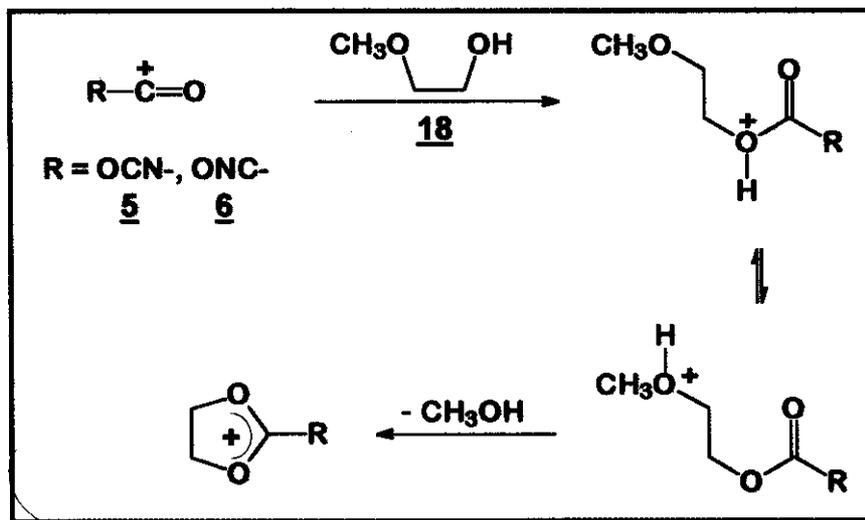


Figura V.13: Mecanismo geral para a formação do produto 1,3-dioxolanílio obtido da reação entre 5 e 6 com 18 via MS-QqQqQ.

## ◆ Transacetalização:

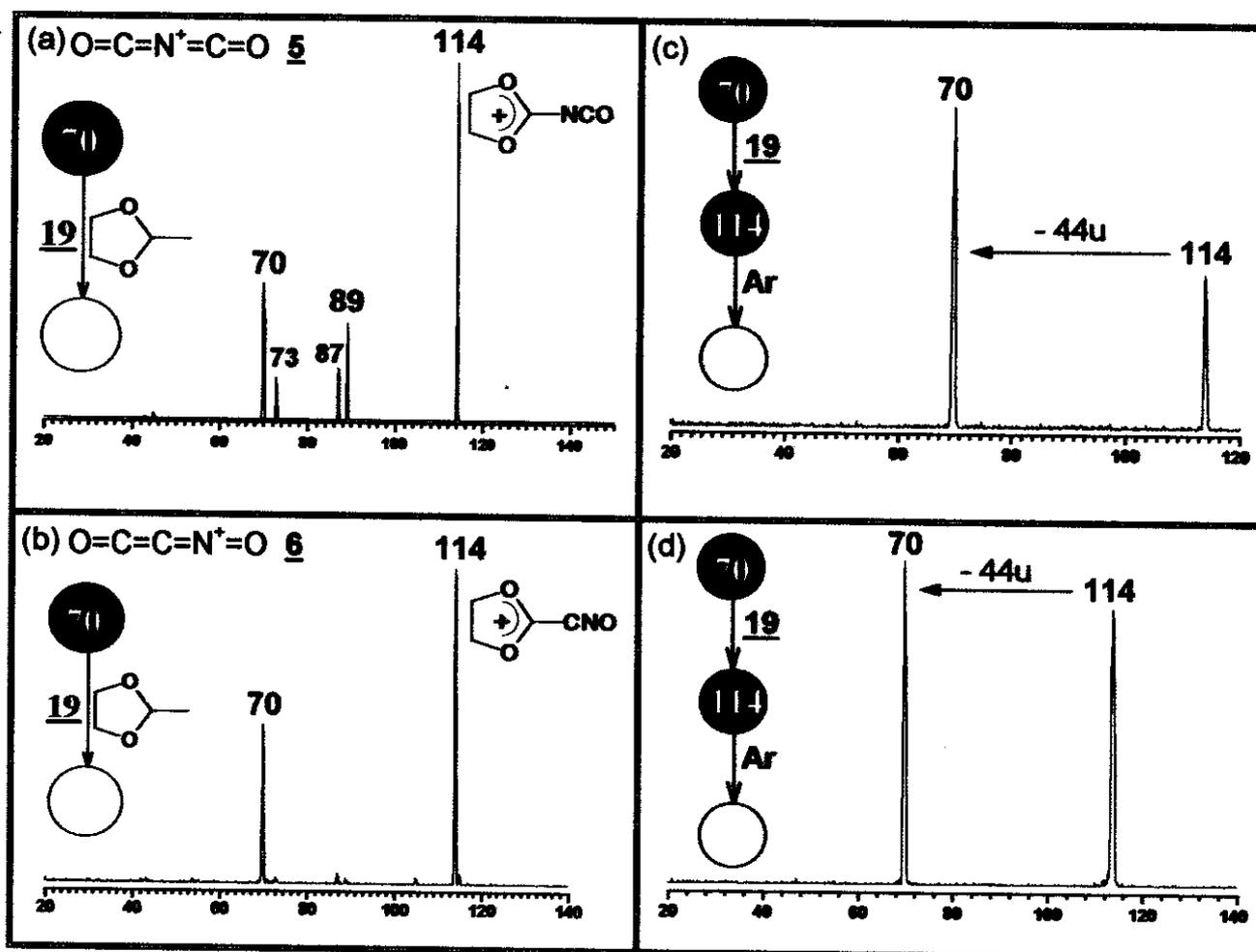


Figura V.14: Espectro produto da reação de transacetalização de (a) 5 e (b) 6 com 19 para formar o íon 1,3-dioxolanílio correspondente de  $m/z$  114- MS<sup>2</sup>. Os espectros (c) e (d) correspondem, respectivamente, aos experimentos CID dos produtos formados - MS<sup>3</sup>.

Sabendo também que os íons acílio sofrem reação de transacetalização com cetais ou acetais cíclicos,<sup>2</sup> fez-se a reação dos íons alvo 5 e 6 com 2-metil-1,3-dioxolano 19 e 1,3-dioxano 20. Em ambos os casos, houve a formação do produto esperado em alto rendimento, a saber íons 1,3-dioxolanílio de  $m/z$  114 e 128, respectivamente (Figura V.14.a e b e Figura V.15.a e b). Note que todos os produtos formados se dissociam extensiva e exclusivamente, num experimento MS<sup>3</sup>, para restituir o íon alvo de partida, como mostram os espectros de MS<sup>3</sup> das Figuras V.14.c e d e Figuras V.15.c e d. Quanto ao mecanismo da reação, este inicia-se por uma O-acilação seguida de

um processo de abertura e fechamento de anel que leva a formação do íon 1,3-dioxolanílio correspondente (Figura V.16). Este tipo de reação de acilação, bem como a química de dissociação, a qual é análoga à hidrólise de cetais e acetais neutros, constituem-se em características amplamente demonstradas como diagnósticas de íons acílio.<sup>4,2</sup>

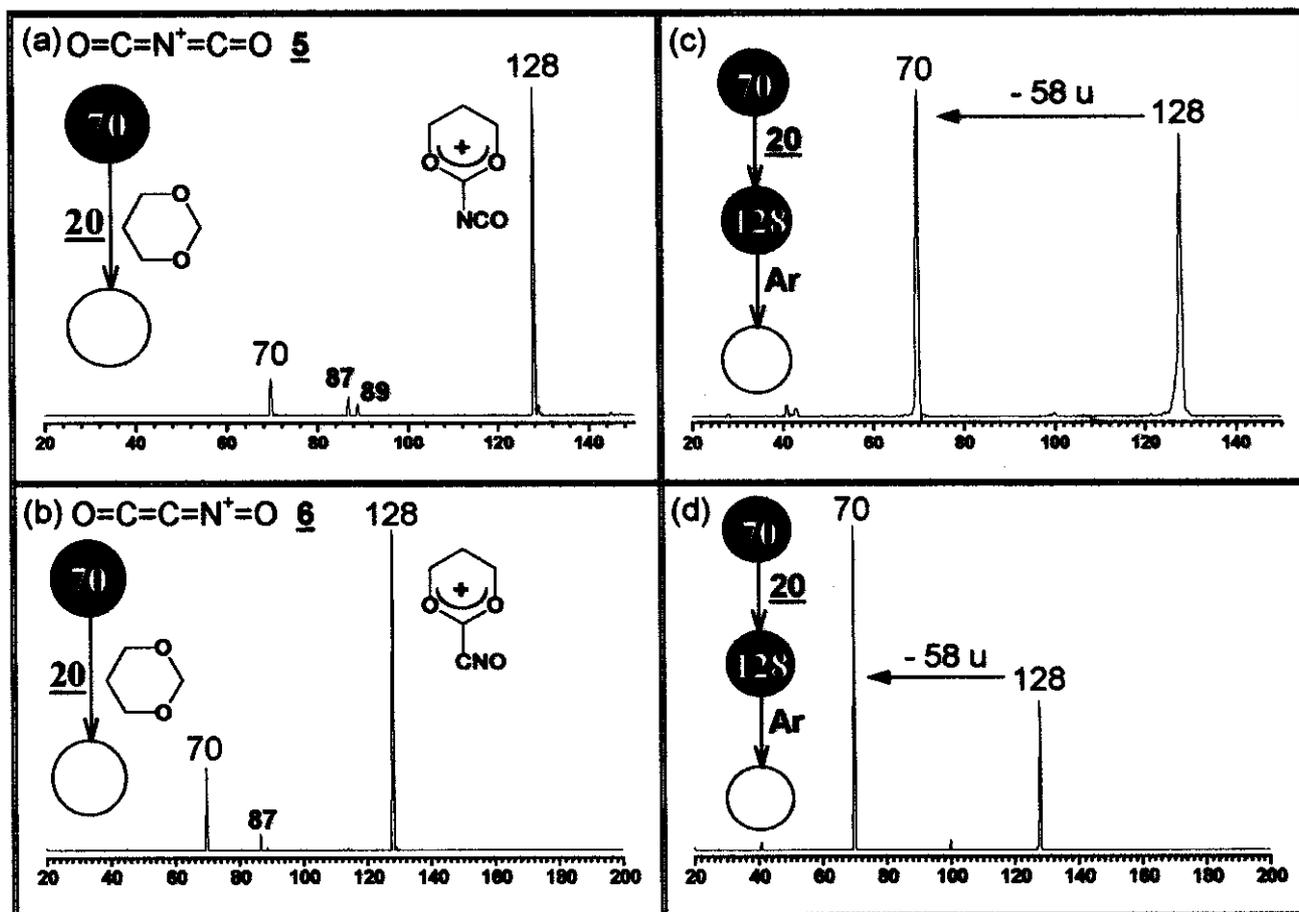


Figura V.15: Espectro produto da reação de transacetilação de 5 (a) e 6 (b) com 20 para formar o íon 1,3-dioxolanílio correspondente de  $m/z$  128 -  $MS^2$ . Os espectros (c) e (d) correspondem, respectivamente, aos experimentos CID dos produtos formados -  $MS^3$ .

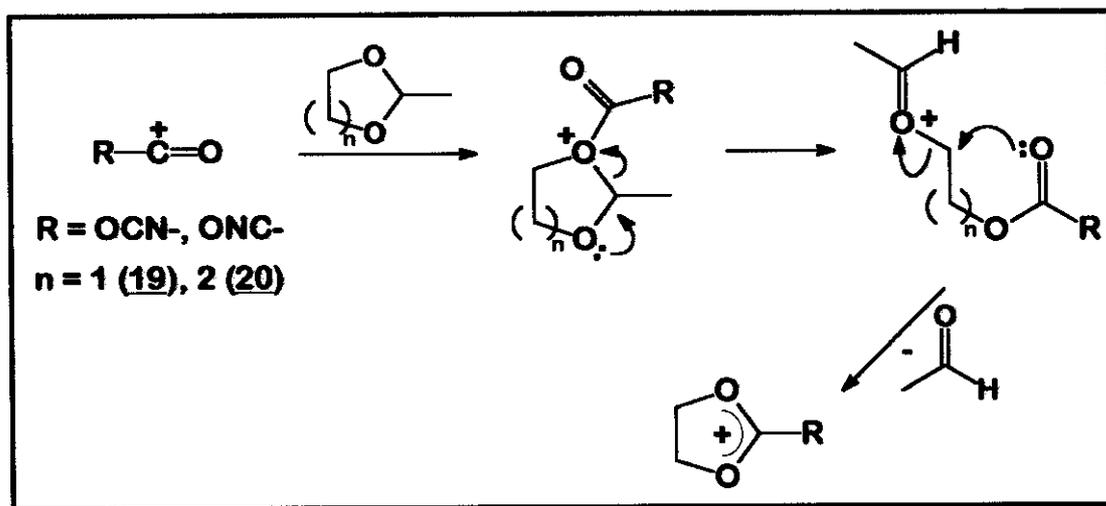


Figura V.16: Mecanismo geral de transacetilação para a formação do produto 1,3-dioxolanílio obtido da reação entre **5** e **6** com **19** e **20** via MS-QqQqQ.

◆ Formação de adutos com piridina:

Os íons alvo **5** e **6** apresentaram uma reatividade bastante diferenciada com piridina **21**. Esta diferente reatividade permite uma completa e inequívoca distinção destes íons (Figura V.17 a e b). Note que o íon **5** forma um aduto estável de  $m/z$  149 em abundância apreciável, enquanto que o íon **6** parece formar um aduto instável, o qual se dissocia rapidamente por perda de CO e CO/O ou CO<sub>2</sub>, com a formação dos produtos Py-CNO<sup>+</sup> e Py-CN<sup>+</sup>, respectivamente. A formação do íon produto Py-CNO<sup>+</sup> indica que o sítio preferencial de ligação de **21** com **6** é o C-3, provavelmente porque este carbono está adjacente a um átomo carregado positivamente, o que favorece um ataque nucleofílico nesta posição. Estes resultados estão esquematizados na Figura V.18. O experimento de MS<sup>3</sup> do íon produto que se supõe ser Py-CNO<sup>+</sup> apresenta dois fragmentos; o de  $m/z$  79 (Py<sup>+</sup>, perda de OCN•) e o de  $m/z$  52 (Py<sup>+</sup> - HCN). Por outro lado, o espectro CID do íon autêntico da piridina ionizada ( $m/z$  79) confirma que esta se fragmenta para formar o produto de  $m/z$  52 - MS<sup>2</sup> (Figura V.19.a e b). Portanto, estes últimos dois experimentos comprovam que a estrutura proposta para o produto Py-CNO<sup>+</sup> é coerente. Quanto ao íon produto que se supõe ser Py-CN<sup>+</sup>, este mostra-se extremamente resistente a dissociação ativada por colisão de baixa energia, sendo que nenhum fragmento foi observado no seu espectro CID nestas condições.

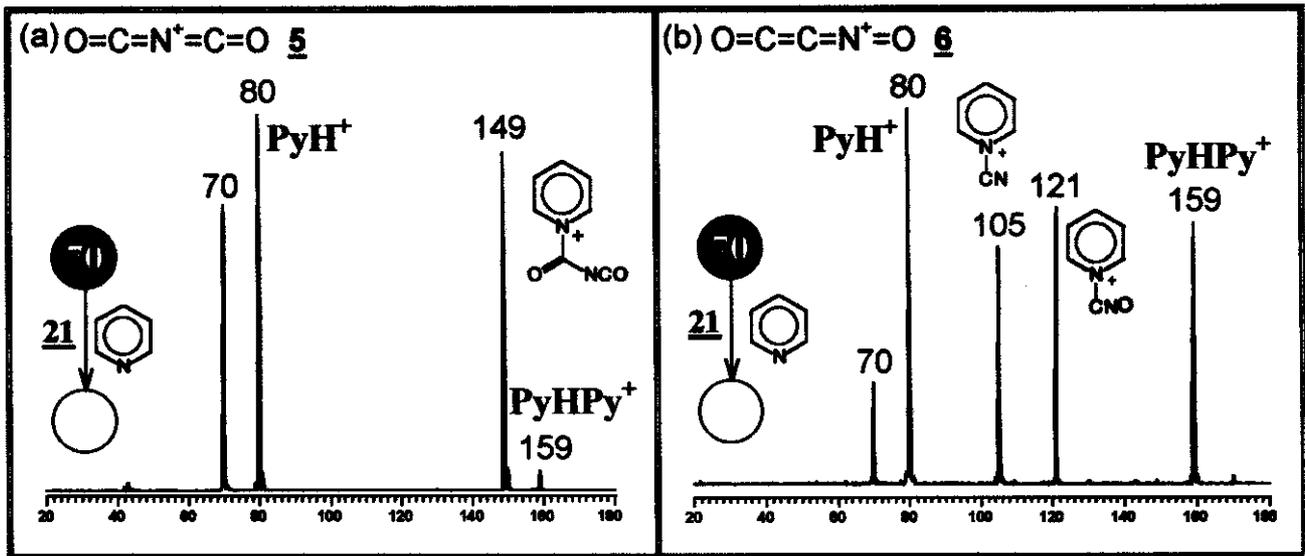


Figura V.17: Espectro produto da reação dos íons heterocumulenos de (a) 5 e (b) 6 com 21 para formar um aduto estável ( $m/z$  149) e instável, respectivamente - MS<sup>2</sup>.

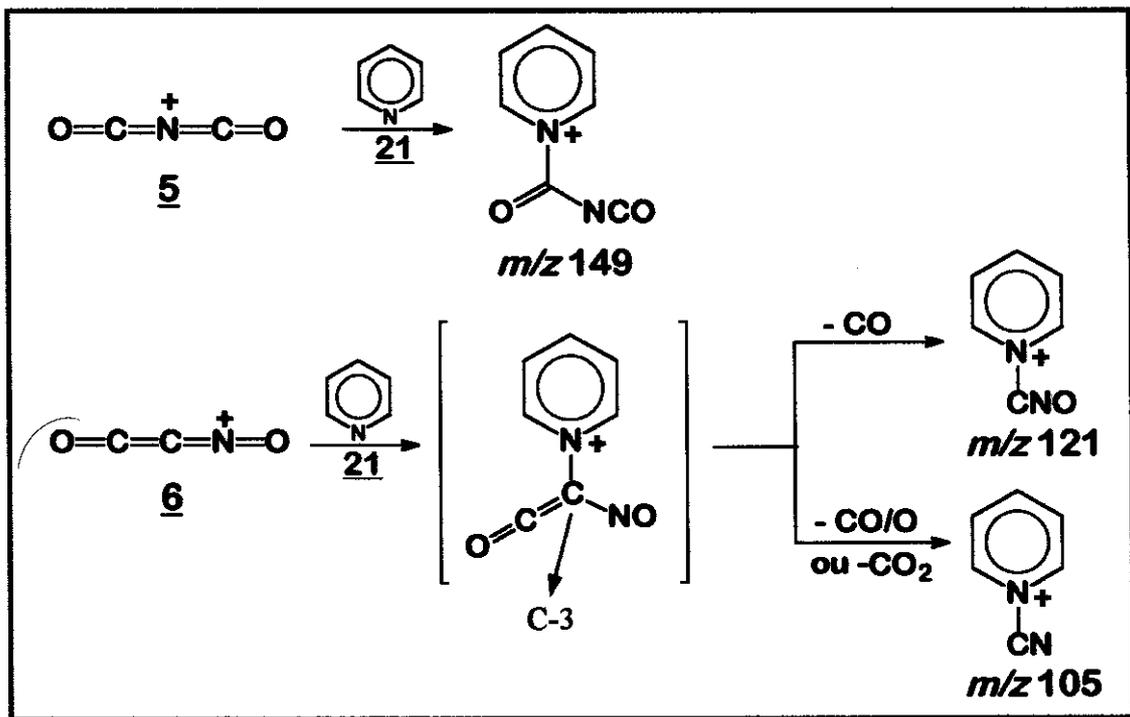


Figura V.18: Esquema geral para a formação do aduto estável (Py-5)<sup>+</sup> de  $m/z$  149 e do aduto instável [Py-6]<sup>+</sup>, o qual se dissocia nos íons produtos Py-CNO<sup>+</sup> e Py-CN<sup>+</sup>.

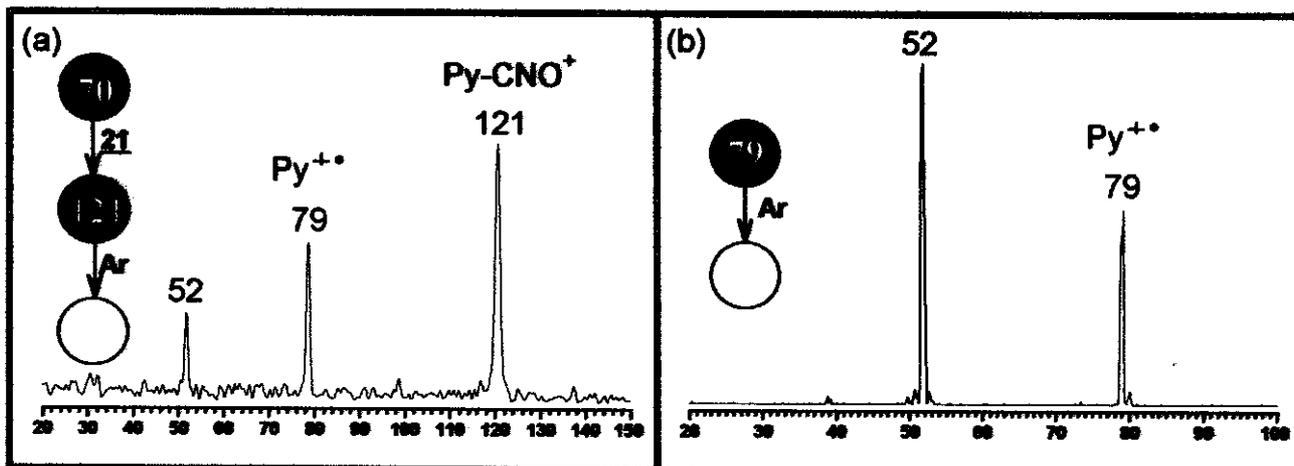


Figura V.19: (a) Experimento  $MS^3$  do produto  $Py-CNO^+$  ( $m/z$  121) e (b) experimento  $MS^2$  do ion autêntico de piridina ionizada ( $m/z$  79).

Um aspecto interessante a ser estudado é a natureza da ligação do aduto  $(Py-5)^+$ . Esta foi investigada adquirindo-se, sob as mesmas condições, o espectro de  $MS^3$  do aduto em questão e do dímero de piridina, o qual sabe-se que é fracamente ligado.<sup>5</sup> É possível ser feita esta comparação uma vez que estes dois íons são formados na mesma reação de 5 com 21 (Figura V.17.a) e, portanto, eles podem ser sequencialmente selecionados em função de  $m/z$  para sofrerem posterior fragmentação via CID no mesmo experimento e sob as mesmas condições experimentais. Deste experimento, observou-se que, em  $E_c = 10$  eV para ambos íons, ocorreu uma extensiva dissociação do dímero de piridina  $[Py-H-Py]^+$ , enquanto que esta mesma energia provocou apenas uma modesta dissociação do aduto  $(Py-5)^+$  (Figura V.20). Este resultado indica que o aduto  $(Py-5)^+$  é ligado covalentemente, descartando-se assim estruturas fracamente ligadas do tipo complexos ion/molécula  $[M-I]^+$ .

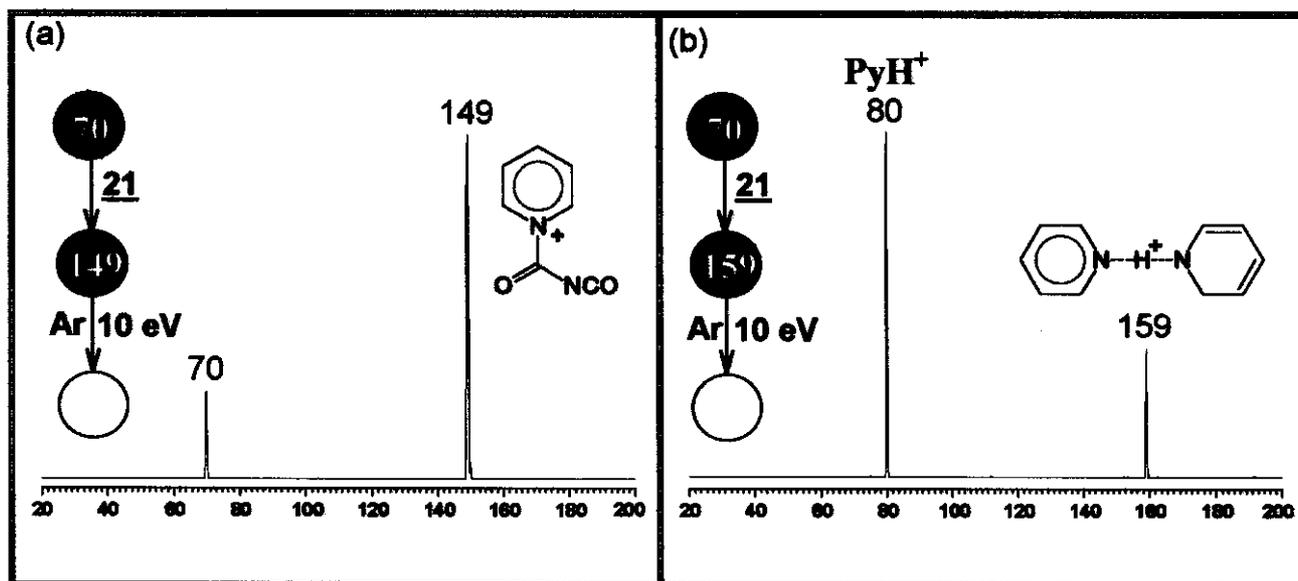


Figura V.20: (a) Experimento MS<sup>3</sup> do aduto (Py-5)<sup>+</sup> e (b) do íon [Py-H-Py]<sup>+</sup> sob mesmas condições experimentais.

## V.1.F. RESUMO DOS RESULTADOS

Os resultados dos CMQ mostraram que os cátions heterocumulenos 5 e 6 são os isômeros mais estáveis de composição C<sub>2</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, conseqüentemente são os candidatos mais prováveis de serem observados experimentalmente. Os íons 5 e 6 apresentaram uma química de CID à baixa energia e reatividade frente a piridina bastante diferenciada sendo, desta forma, distinguidos com facilidade em fase gasosa. Os limiares de dissociação observados experimentalmente para 5 e 6, os quais estão em perfeita concordância com os obtidos teoricamente ao nível G2(MP2), confirmam as estruturas propostas para estes cátions. Por outro lado, ambos os íons 5 e 6 mostraram uma reatividade similar frente a reação de transacetilação e cetalização, o que os caracteriza estruturalmente como íons acílios.



## V.2. INTRODUÇÃO

## ÍONS PIRIDÍNIO, PIRIMIDÍNIO, FURANILA E TIOFENILA.

(Chem. Eur. J. 1998,4,00)

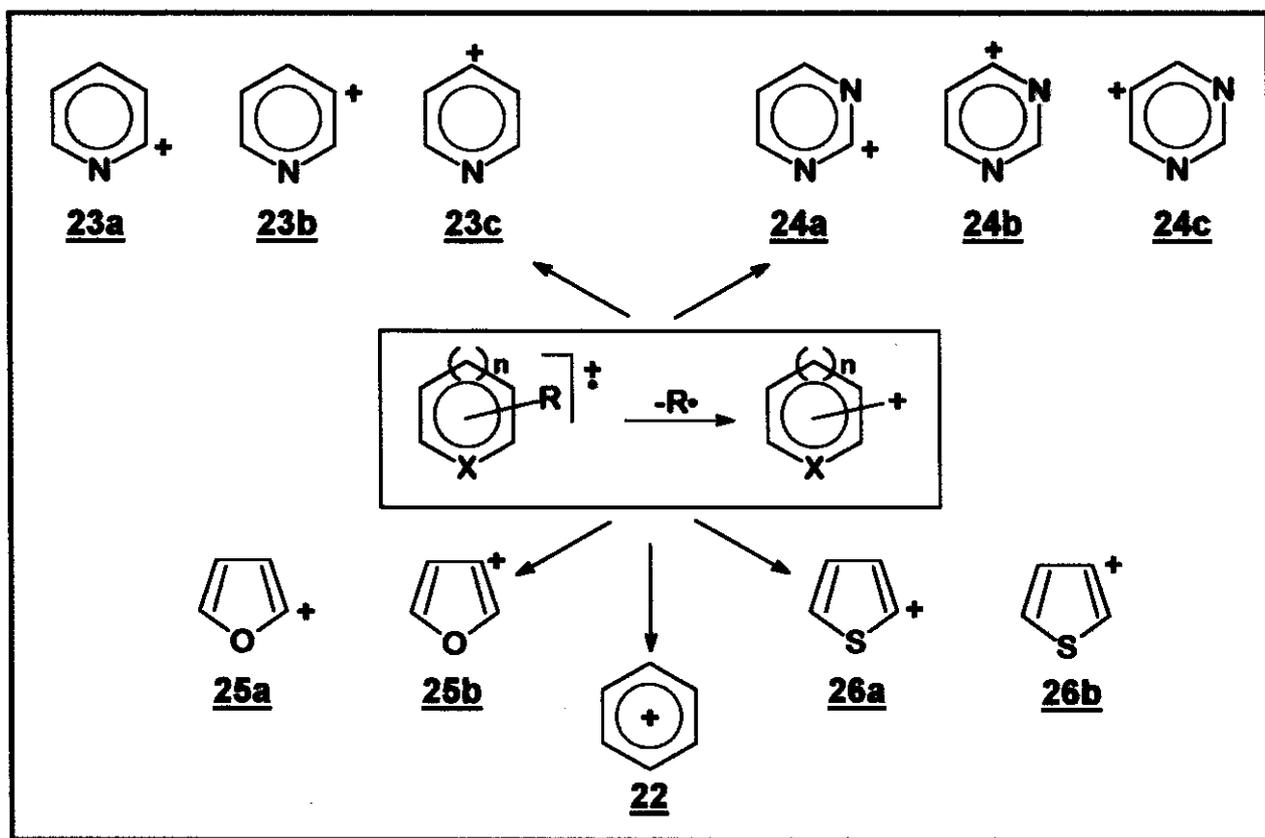


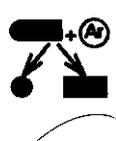
Figura V.21: Representação dos cátions heterocíclicos isoméricos estudados neste tópico.

As técnicas de distinção de isômeros de posição ocupam uma posição de destaque dentro da Espectrometria de Massas. Normalmente, é desejável que os espectros de massas de íons isômeros sejam capazes de fornecer íons fragmentos característicos e, portanto, que sejam diagnósticos da estrutura de seus precursores. Caso não se verifique esse comportamento, a técnica CID ou a utilização de reação íon-molécula de seus íons moleculares ou moléculas protonadas ou, ainda, de íons adutos dos isômeros, podem ser investigados na esperança de que eles sejam suficientemente distintos para permitirem a elucidação estrutural. Um aspecto interessante desta abordagem seria analisar as estruturas dos íons fragmentos, os quais podem

reter alguma informação posicional que diferencie os íons isoméricos originais. Seguindo esta linha de raciocínio, um exemplo de isômeros de posição que podem ser investigados por esta metodologia são sistemas cíclicos aromáticos contendo heteroátomos e substituintes em diferentes posições do anel, os quais podem gerar cátions heterocíclicos isoméricos nos quais a informação da posição original do substituinte é retida devido a localização de carga em orbitais  $sp^2 \sigma$  (Figura V.21). Desta forma, esses cátions heterocíclicos isoméricos podem apresentar uma química de dissociação ou reação íon-molécula diferenciada, dependendo se o sítio que contém a carga está adjacente ao heteroátomo ou afastado deste. Portanto, a posição específica de uma variedade de substituintes no íon precursor pode ser determinada pela presença de um único íon fragmento característico, e esta estratégia poderia ser estendida para toda uma classe de compostos aromáticos substituídos.

Então, neste trabalho, estudou-se os cátions heterocíclicos isoméricos apresentados na Figura V.21 através de CID de baixa energia e reação íon-molécula via transacetilação<sup>2</sup> com o objetivo da caracterização estrutural destes íons e, conseqüentemente, de seus respectivos precursores. O cátion fenila **22** (“homo”-aromático) também foi investigado para efeito de comparação. Cálculos *ab initio* foram realizados para auxiliarem na interpretação dos dados experimentais.

## V.2.A. RESULTADOS E DISCUSSÃO



## V.2.B. CID DE BAIXA ENERGIA DOS ISÔMEROS

### HETEROCÍCLICOS

Os processos CID de baixa energia para os íons piridínicos **23a-c** mostram que estes são indistinguíveis, nas mesmas condições experimentais, já que os três íons se fragmentam igualmente por perda de HCN seguida de perda de um átomo de hidrogênio formando os íons fragmentos correspondentes de  $m/z$  51 e 50 (Figura V.22). É interessante destacar que o cátion fenila **22** também se fragmenta para formar os mesmos íons produtos de  $m/z$  51 e 50 por perdas equivalentes e consecutivas de acetileno e um átomo de hidrogênio. Experimentos de MS<sup>3</sup> provam

que os íons fragmentos de  $m/z$  50 ( $C_2H_2^+$ ) são formados, pelo menos em parte, a partir do íon de  $m/z$  51 ( $C_4H_3^{+}$ ) (Figura V.23).

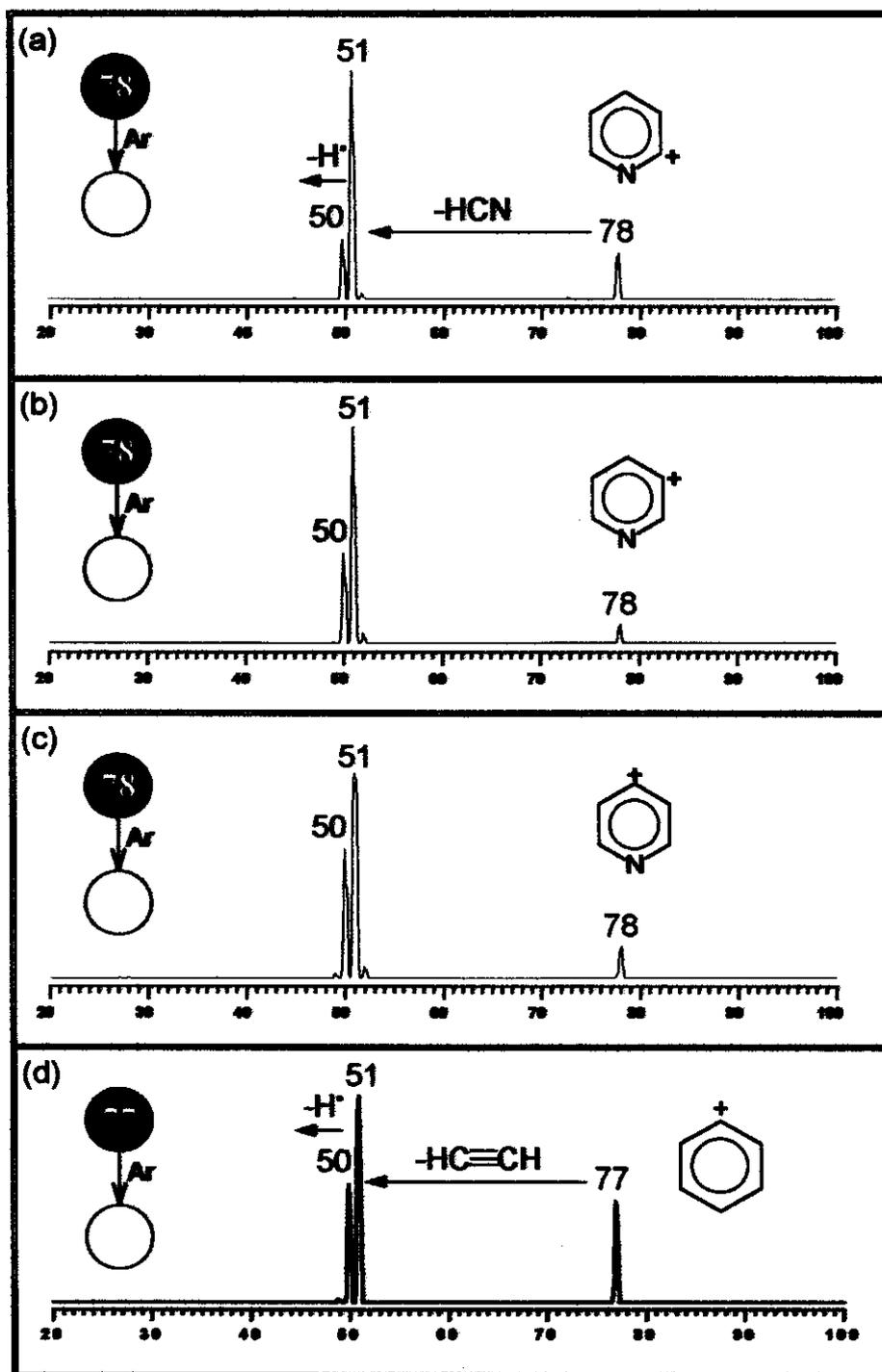


Figura V.22: Experimentos CID (15 eV) via MS<sup>2</sup> dos íons (a) 2-piridínio 23a, (b) 3-piridínio 23b, (c) 4-piridínio 23c e (d) cátion fenila 22.

Os íons isoméricos pirimidínicos 24a-c, ao contrário dos íons piridínicos, apresentaram uma química dissociativa completamente distinta (Figura V.24). A saber, o cátion 24a dissocia-se por perda de acetileno para formar um fragmento predominante de  $m/z$  53. Por outro lado, o cátion 24b dissocia-se exclusiva e extensivamente por perda de HCN formando o íon de  $m/z$  52. Por último, o cátion 24c fragmenta-se por perda consecutiva de HCN ( $m/z$  52) e átomo de hidrogênio ( $m/z$  51). Tais características de dissociações podem ser facilmente racionalizadas em função da localização do sítio de carga no anel pirimidínico, e pela indução preferencial deste sítio para um determinado caminho de fragmentação. É interessante observar que o íon produto de  $m/z$  52 a partir de 24b e c, apesar de possuírem a mesma fórmula química, provavelmente possuem estruturas diferentes, pois enquanto o íon produto proveniente de 24c perde facilmente um átomo de hidrogênio, o íon produto proveniente de 24b é estável à dissociação sob as condições de colisão empregadas. Na Figura V.25 incluímos nossa sugestão para as estruturas isoméricas dos íons de  $m/z$  52, as quais são úteis no entendimento do comportamento dissociativo observado.

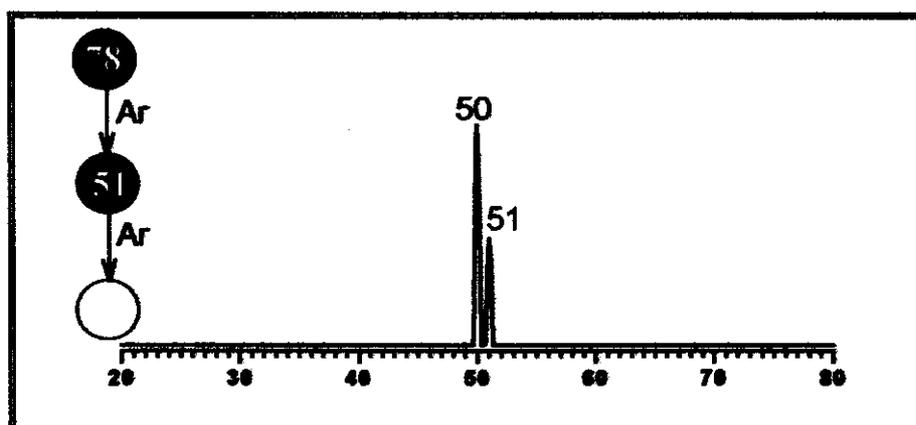


Figura V.23: Experimento de  $MS^3$  do íon fragmento de  $m/z$  51 proveniente do cátion 23a.

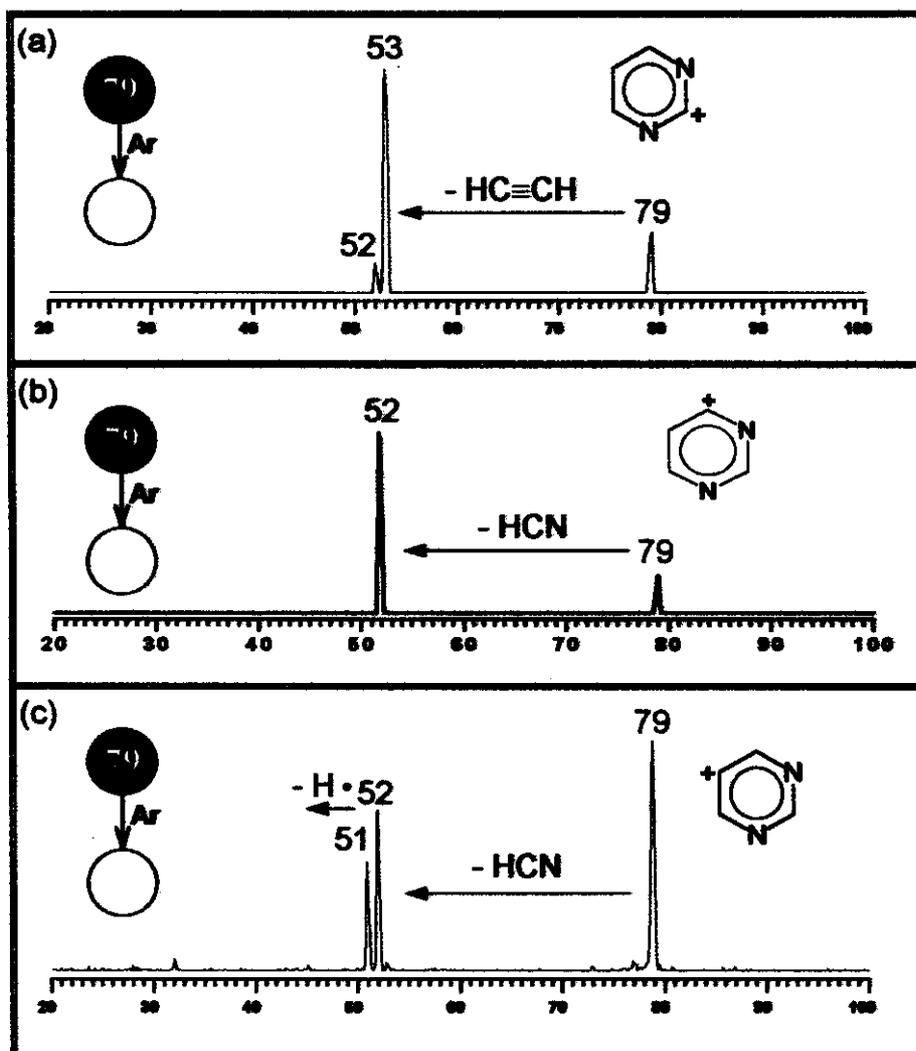


Figura V.24: Experimentos CID (15 eV) via  $MS^2$  dos íons (a) 2-pirimidínio 24a, (b) 4-pirimidínio 24b, (c) 5-pirimidínio 24c.

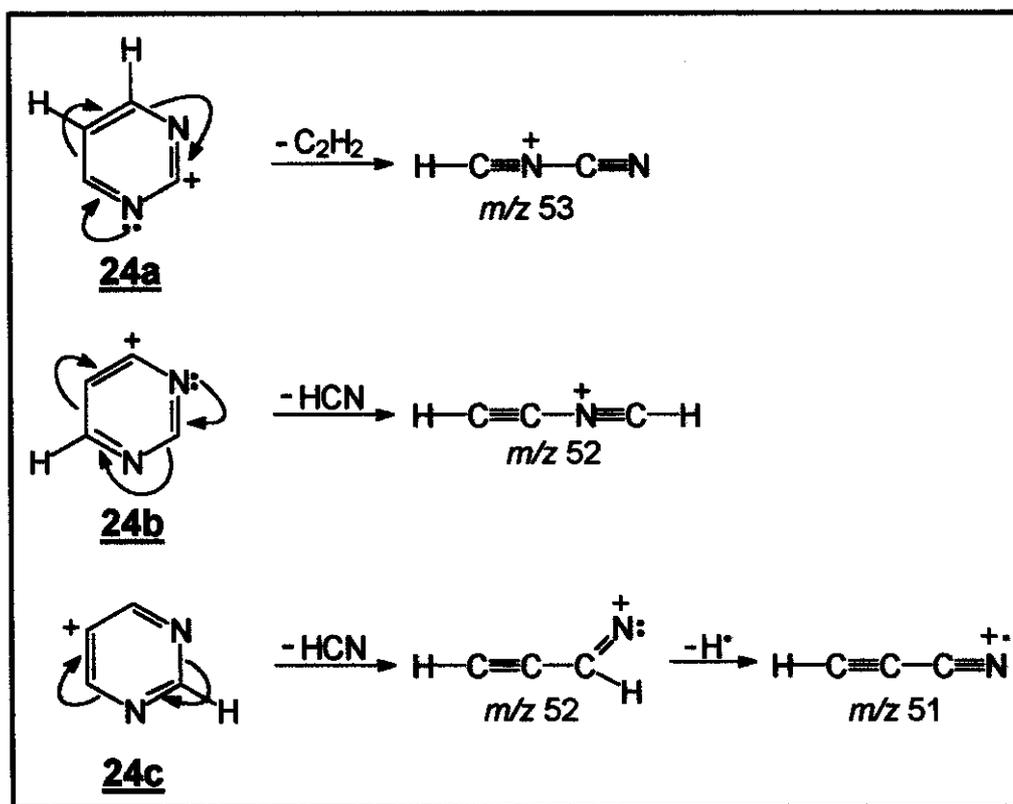


Figura V.25: Mecanismo de fragmentação sugerido para os isômeros posicionais **24a-c** quando submetidos à CID de baixa energia.

Os cátions furanilas isoméricos **25a,b** bem como os tiofenilas **26a,b** apresentaram espectros CID muito similares e, portanto, são indistinguíveis por CID de baixa energia (Figura V.26). Os cátions **25a,b** se dissociam principalmente por perda de  $\text{C}_2\text{H}_2$  ( $m/z$  41) e  $\text{CO}$  ( $m/z$  39), enquanto que os cátions **26a,b** se dissociam predominantemente por perda de  $\text{CS}$  ( $m/z$  39).

Dados experimentais<sup>9</sup> e teóricos<sup>10</sup> têm mostrado que o cátion aromático ciclopropenila e o cátion alifático propargila são os isômeros de fórmula química  $\text{C}_3\text{H}_3^+$  ( $m/z$  39) mais estáveis. Sendo assim, foi sugerido o caminho de dissociação geral representado na Figura V.27 para a formação do íon de  $m/z$  39, observado experimentalmente pela perda de  $\text{CO}$  e  $\text{CS}$  a partir dos íons **25a,b** e **26a,b**, respectivamente. Note que há a participação dos correspondentes íons acílios e tioacílios de ciclopropenila e/ou propargila. Entretanto, como mostram os CMQ

discutidos a seguir, os íons de propargila predominam. Observe que, a princípio, a isomerização dos cátions primários de furanila e tiofenila podem ser induzidos por colisão, ou ocorrerem espontaneamente antes da dissociação por colisão. Entretanto, os CMQ e o comportamento dos íons **25a,b** e **26a,b** frente a reações ion-molécula evidenciam que a isomerização para os íons **25d** e **26d** ocorre de forma espontânea antes da ativação por colisão. Estes resultados serão discutidos mais detalhadamente a seguir.

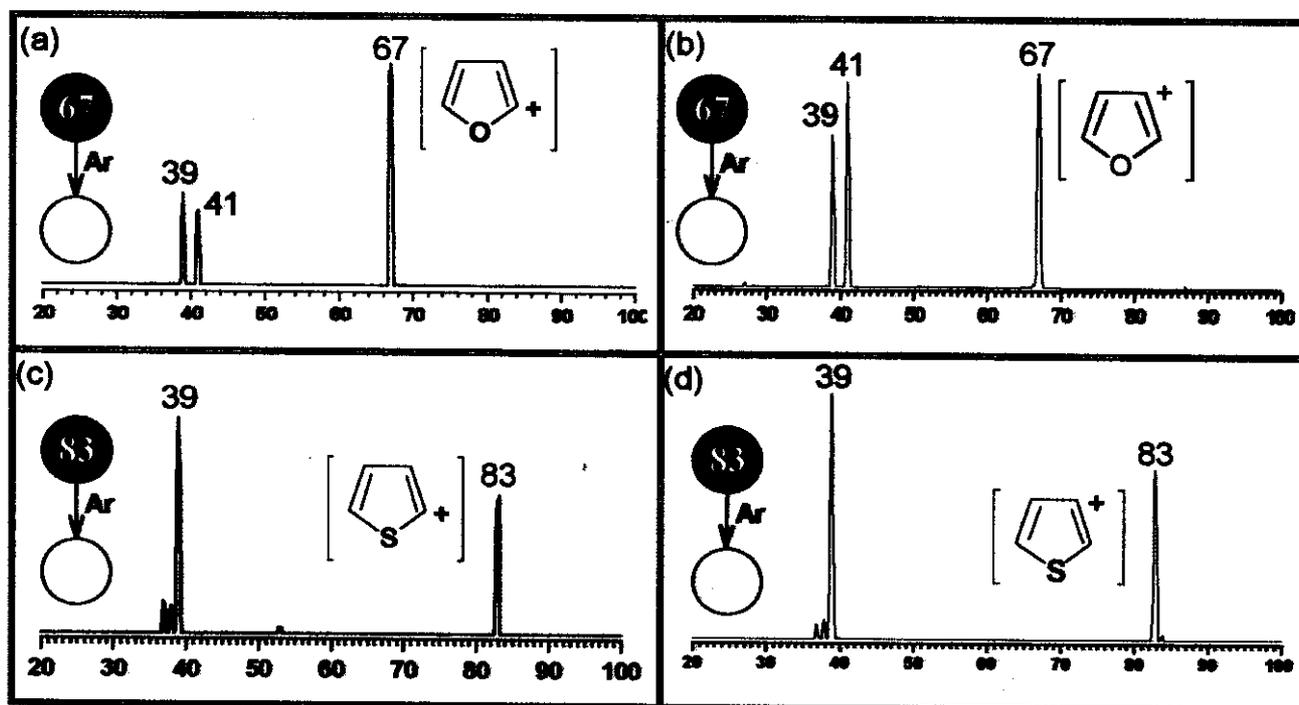


Figura V.26: Experimentos CID (15 eV) via  $MS^2$  dos íons (a) 2-furanila **25a**, (b) 3-furanila **25b**, (c) 2-tiofenila **26a**, (d) 3-tiofenila **26b**.

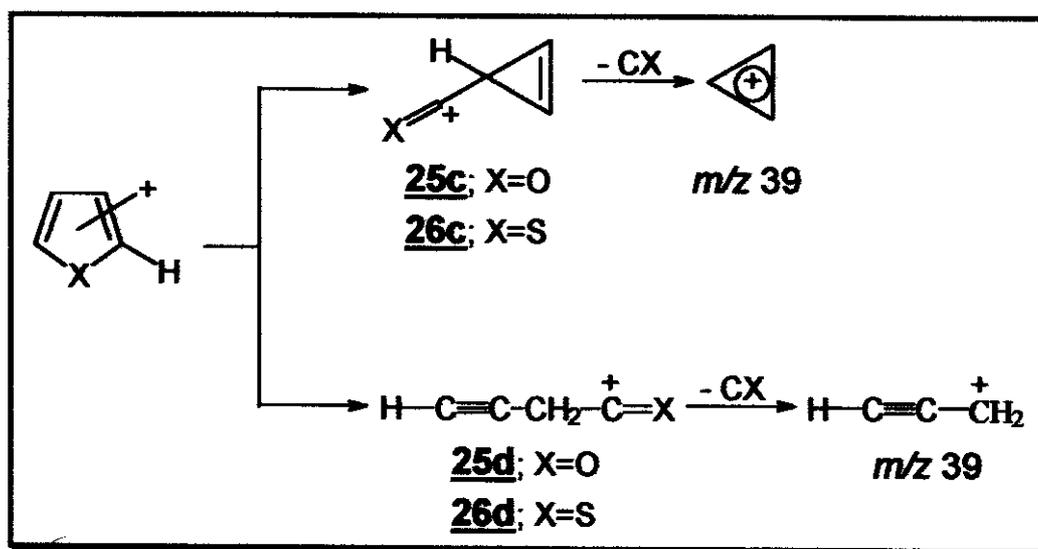


Figura V.27: Caminho de dissociação dos íons 25a,b e 26a,b pela perda de CO e CS, respectivamente, para a formação do cátion ciclopropenila e/ou propargila ( $m/z\ 39$ ) com participação dos correspondentes íons acílios e tioacílios de ciclopropenila.



## V.2.C. REATIVIDADE EM REAÇÕES ÍON-MOLÉCULA DOS ISÔMEROS HETEROCÍCLICOS

A posição relativa da carga positiva e do heteroátomo no anel aromático pode influenciar consideravelmente a estrutura eletrônica e, conseqüentemente, o comportamento frente a reação íon-molécula de cátions heteroaromáticos isoméricos. Na literatura, um trabalho recente<sup>11</sup> mostrou que ocorre, para os íons 23a e 24a,b, uma significativa sobreposição entre o orbital  $sp^2$  ocupado do nitrogênio e o orbital  $sp^2$  coplanar e adjacente do carbono ( $\text{C}^+$ , Figura V.28). Um recobrimento eficaz deste tipo leva a formação de íons do tipo hetarínio,<sup>12</sup> os quais são caracterizados por comprimentos de ligação N- $\text{C}^+$  significativamente curtos (1,19 - 1,23 Å) e por uma extensa estabilização por ressonância da ordem de 18 - 28 kcal/mol. Desta forma, como antecipado por Kauffmann,<sup>13</sup> os cátions 23a e 24a,b são mais apropriadamente representados como mostra a Figura V.28, e melhor classificados como íons *orto aza-benzínicos*. Por outro lado, para os cátions 25a e 26a não foi observado um caráter de ion hetarínio significativo.<sup>11</sup>

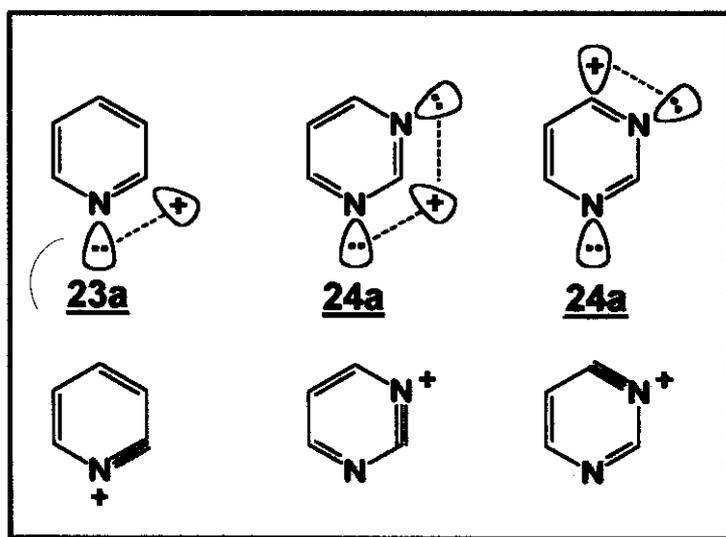


Figura V.28: Esquema representativo do recobrimento existente para os íons **23a** e **24a,b** entre o orbital  $sp^2$  vazio do carbono adjacente e coplanar com o orbital  $sp^2$  ocupado do nitrogênio.

Como já foi dito no item V.1., íons acílio ( $R-C^+=O: \leftrightarrow R-C \equiv O^+$ ) bem como os tioacílios ( $R-C \equiv S^+$ ), reagem extensivamente em fase gasosa com acetais e cetais cíclicos via transacetilação (Figura V.16, p.18).<sup>2,14</sup> É interessante notar que os íons acílios apresentam uma estrutura eletrônica similar à dos cátions **23a** e **24a,b**, isto é, possuem um carbono carregado positivamente adjacente a um heteroátomo, podendo ocorrer recobrimento de orbitais e, conseqüentemente, a estabilização por ressonância. Devido a esta similaridade, é provável que o íon *orto* aza-benzínio **23a** reaja com acetais cíclicos para formar cátions bicíclicos via mecanismo semelhante a transacetilação clássica. Este mesmo comportamento também é esperado para o íon **24a** (Figura V.29). Note que não se deveria esperar que esta reação ocorresse com facilidade para os cátions isoméricos **23b,c** e **24c**, onde o sítio de carga não é vizinho e se encontra, portanto, afastado do heteroátomo.

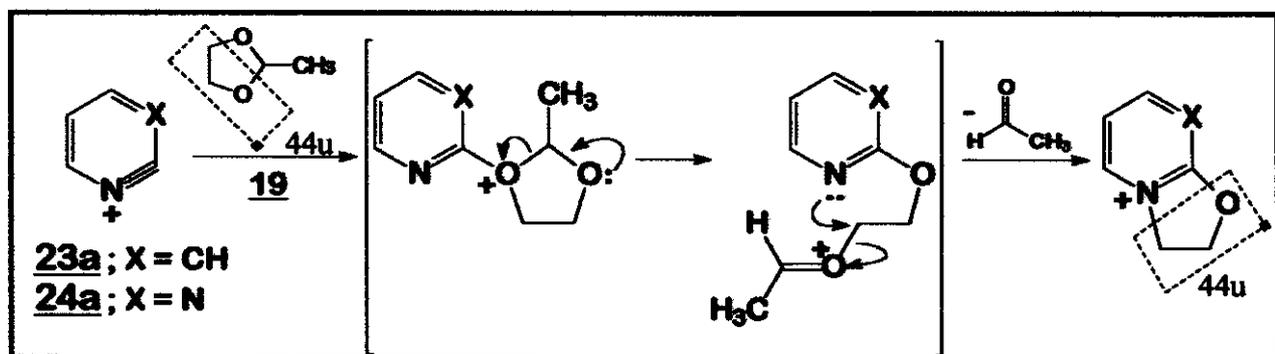


Figura V.29: Mecanismo geral para a formação do cátion bicíclico obtido da reação entre **23a** e **24a** com **19** via MS-QqQqQ.

Os espectros produtos da reação entre os cátions **23a,c** com o acetal **19** podem ser observados na Figura V.30. Observe que o íon *orto* aza-benzínio **23a** (Figura V.30.a) forma o produto de  $m/z$  122 em significativa abundância, provavelmente via mecanismo do tipo transacetilação, o qual resulta numa adição de 44u ao íon reagente de  $m/z$  78 (Figura V.29). Por outro lado, os íons isoméricos **23b,c** (Figura V.30.b e c, respectivamente) reagem principalmente por transferência de próton ( $m/z$  89) e por abstração de hidreto ( $m/z$  87). Observe que a reatividade dos íons **23b,c** são comparáveis à modesta reatividade do cátion fenila homoarômico com **19** formando o produto de  $m/z$  121 em baixíssima abundância (Figura V.30.d). O anel do cátion fenila não se encontra ativado pela presença de um heteroátomo, por outro lado, os íons **23b,c** também não se encontram ativados devido a distância entre o centro de carga e o heteroátomo. Note que os cátions **23b,c** não são íons *orto* aza-benzínios mas formas protonadas de *orto* aza-benzinos, como o cátion fenila é uma forma protonada do benzino.<sup>14</sup> Levando isto em conta, é esperado que os íons **23b,c** sejam menos ácidos que o íon **23a** e, portanto, não causou surpresa o fato deles reagirem predominantemente por transferência de próton e abstração de hidreto para formarem, respectivamente, os correspondentes *orto* aza-benzino e piridina neutros (Figura V.31). Em alguns casos, pode-se observar também a reação por abstração do  $\text{CH}_3^-$  de **19** formando um produto de  $m/z$  73.

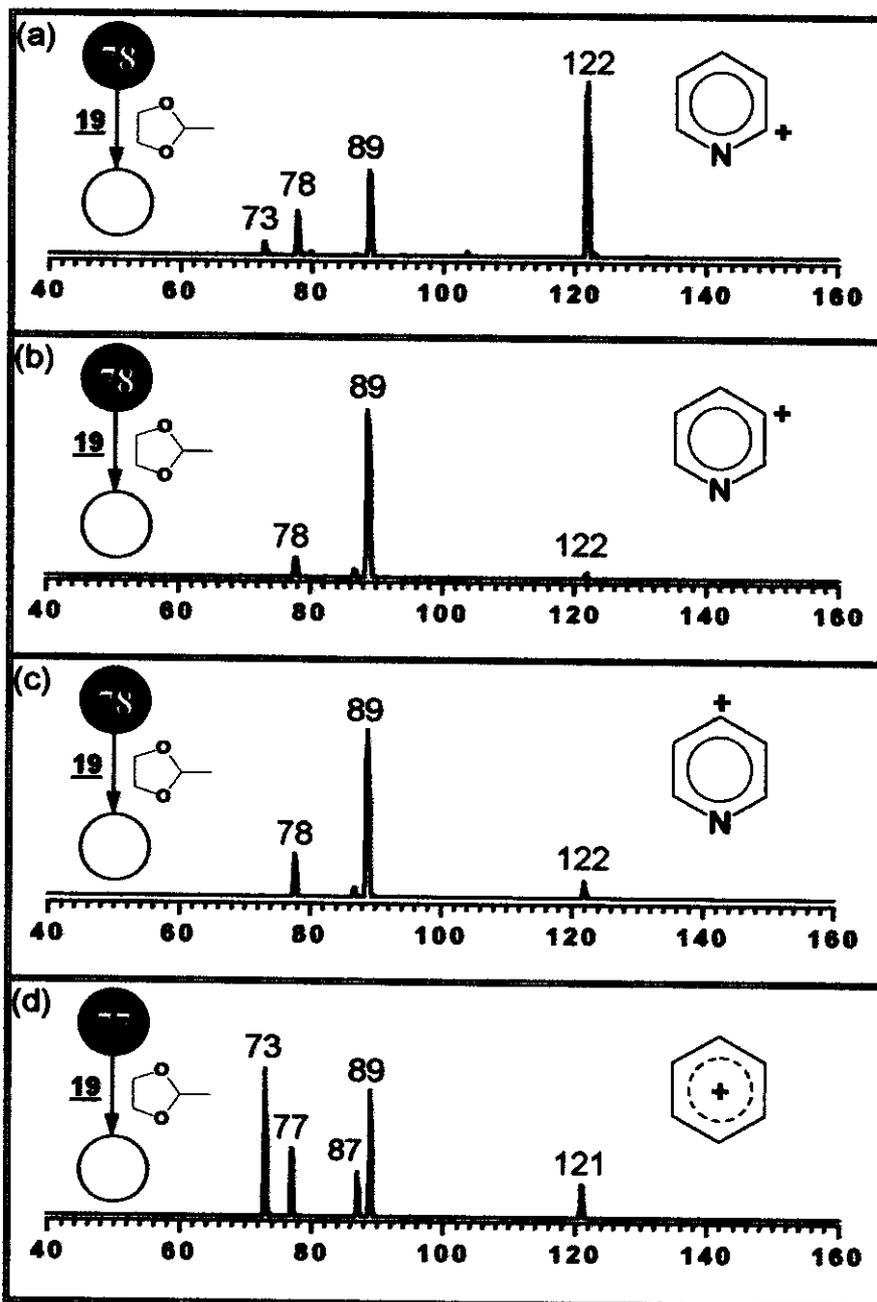


Figura V.30: Espectros correspondentes aos produtos de reação entre **19** com os cátions isoméricos (a) **23a**, (b) **23b**, (c) **23c** e (d) cátion fenila, obtidos por experimentos MS<sup>2</sup>.

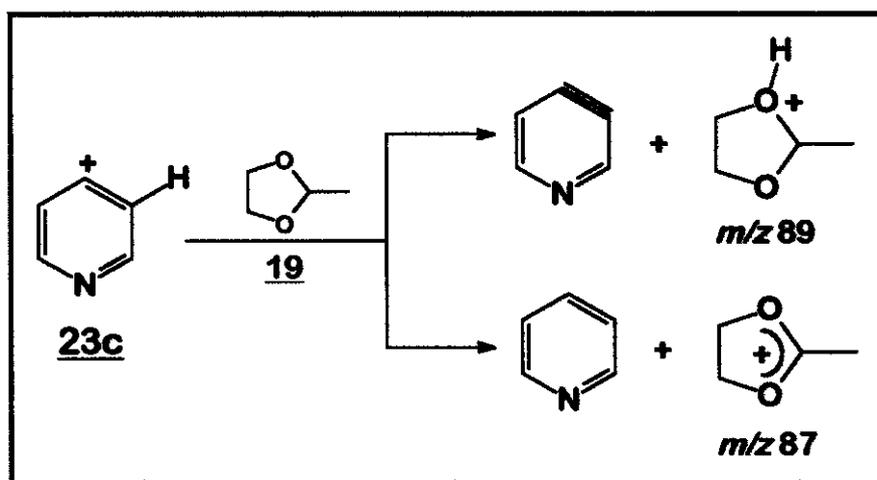


Figura V.31: Esquema representativa da formação dos produtos por transferência de próton ( $m/z$  89) e abstração de hidreto ( $m/z$  87) a partir da reação do **23c** com **19**.

Com respeito aos cátions pirimidínicos isoméricos, o íon *orto* diaza-benzíneo **24a** reagiu extensivamente, como esperado, via mecanismo do tipo transacetilação formando o produto de 44u de  $m/z$  123 (Figura V.32.a). Por outro lado os isômeros **24b,c** (Figura V.32.b e c, respectivamente) reagiram preferencialmente por transferência de próton ( $m/z$  89) e abstração de hidreto ( $m/z$  87). É interessante ressaltar neste ponto, que foi uma surpresa o fato do íon *orto* diaza-benzíneo **24b** se mostrar inerte frente a reação com **19** via mecanismo do tipo transacetilação. Sua natureza de íon hetarínio<sup>11</sup> e a alta reatividade apresentada pelos íons análogos **24a** e **23a** permitiam prever uma alta reatividade frente ao mecanismo do tipo transacetilação para o íon **24b**. Uma possível explicação para este comportamento inesperado do cátion **24b**, é que este se fragmenta extensivamente quando ativado por colisão branda para formar o íon produto  $C_3H_2N^+$  de  $m/z$  52 (Figura 24.b, p.26). Note que mesmo em condições de colisão brandas utilizadas nas reações íon-molécula, também há a formação deste mesmo íon produto  $C_3H_2N^+$  ( $m/z$  52, Figura V.32.b), o qual possivelmente reage com **19** via transferência de próton ( $m/z$  89), abstração de hidreto ( $m/z$  87) e abstração de  $CH_3^-$  ( $m/z$  73).

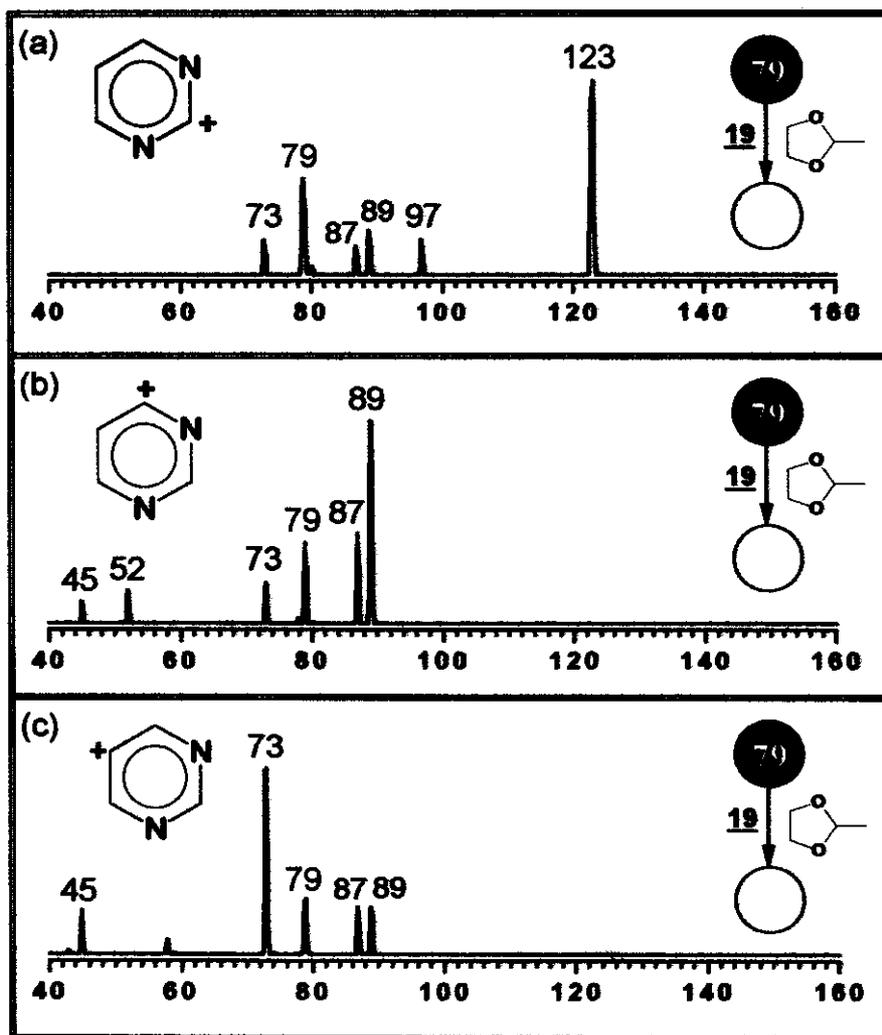


Figura V.32: Espectros correspondentes aos produtos de reação entre **19** com os cátions isoméricos (a) **24a**, (b) **24b** e (c) **24c** obtidos por experimentos  $MS^2$ .

Os íons que acreditamos ser os cátions furanila **25a,b** e tiofenila **26a,b** apresentaram uma reatividade similar frente ao reagente neutro **19**. Tanto os íons **25a,b** como **26a,b** reagiram via mecanismo tipo transacetilação adicionando 44u para formarem íons produtos correspondentes de  $m/z$  111 e  $m/z$  127, respectivamente (Figura V.33). O mecanismo geral para a formação dos produtos tipo *transacetilação* destes cátions pode ser observado na Figura V.34. É importante observar neste ponto que, apesar do sítio de carga estar afastado do heteroátomo no caso dos íons **25b** e **26b**, ambos reagem por reação tipo transacetilação; diferentemente do que ocorre com os análogos íons piridínicos **23b,c** e pirimidínio **24c**. Uma possível explicação para este comportamento é a reação envolver, não os íons primários **25a,b** e **26a,b**, mas os correspondentes

íons acílios isoméricos **25c** e **26c** ou **25d** e **26d**, respectivamente (Figura V.27, p.29). Neste caso, os íons secundários **25c** e **26c** ou **25d** e **26d** reagiriam via transacetilação “clássica” formando o cetal ou tiocetal cíclico iônico correspondentes (Figura V.35). A ocorrência de tais isomerizações, sugeridas pelos experimentos CID, os quais já foram discutidos anteriormente, são confirmadas pelos CMQ e experimentos de MS<sup>3</sup>. Estes dados serão apresentados a seguir.

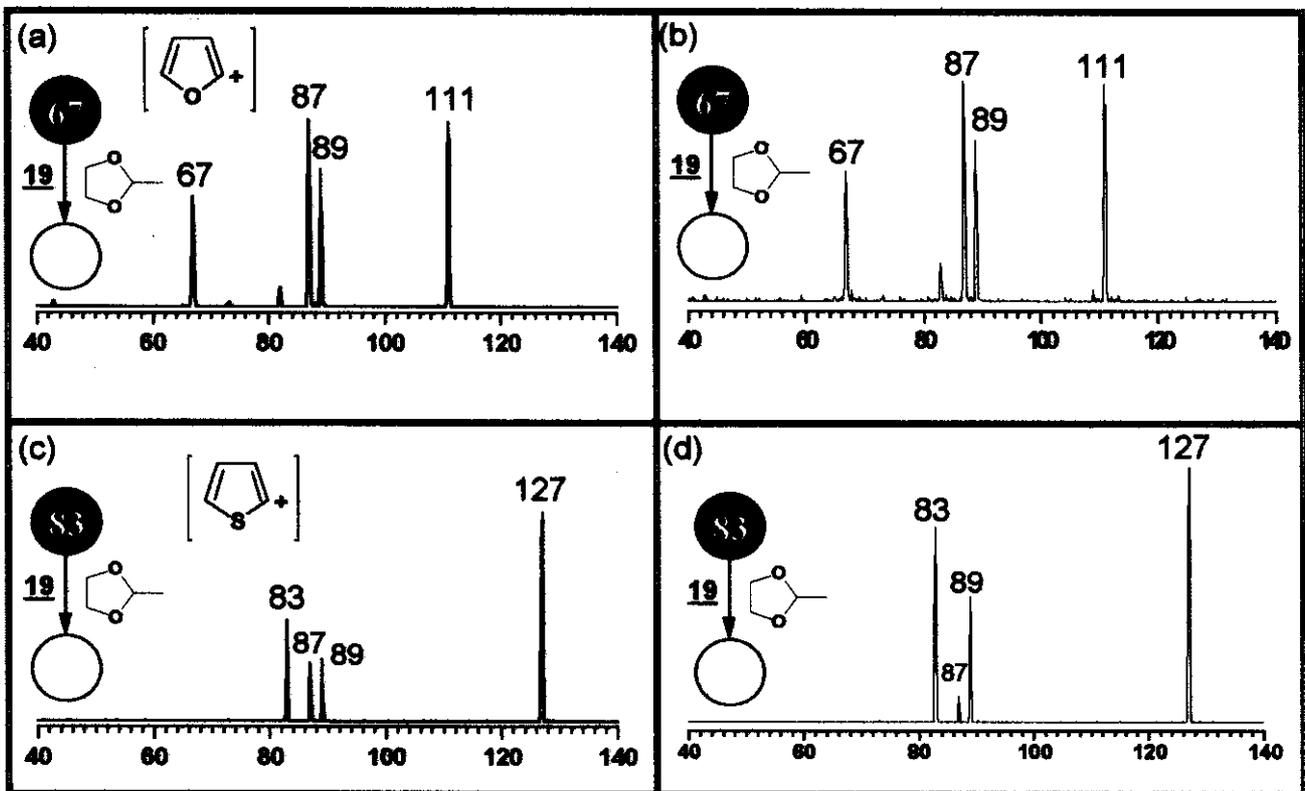


Figura V.33: Espectros correspondentes aos produtos de reação entre **19** com os cátions isoméricos (a) **25a**, (b) **25b**, (c) **26a** e (d) **26b** obtidos por experimentos MS<sup>2</sup>.

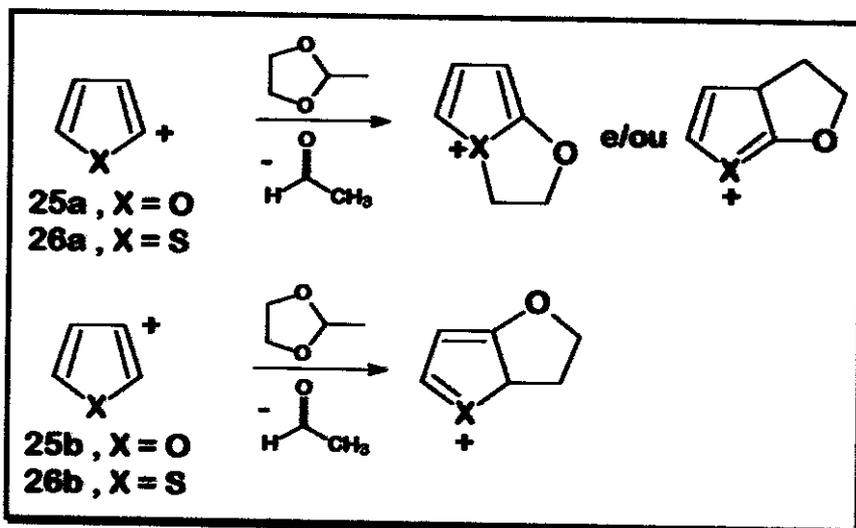


Figura V.34: Mecanismo geral do tipo transacetilação no caso da reação envolver os cátions primários **25a** e **26a** ou **25b** e **26b** com **19**. A participação destes íons, porém, foi descartada por uma série de resultados experimentais, veja discussão no texto.

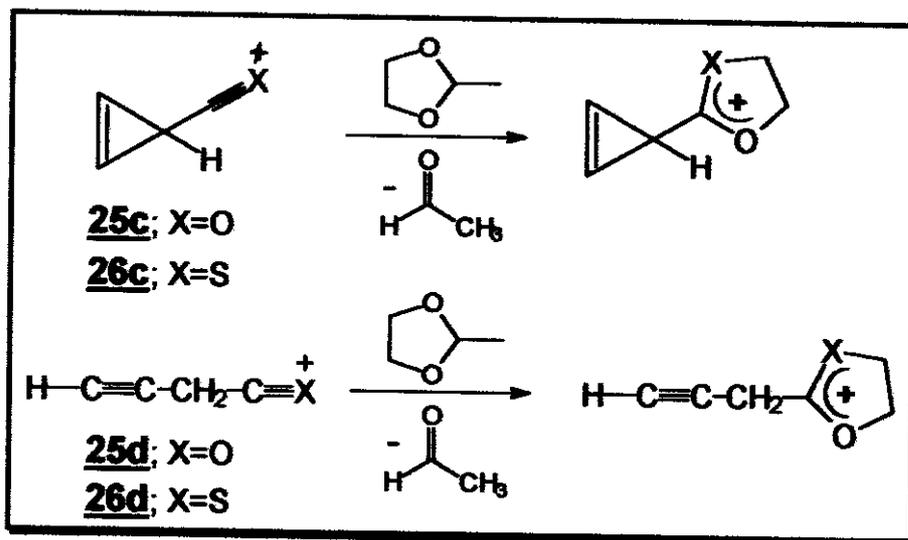
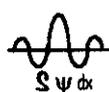


Figura V.35: Mecanismo geral de formação do cetal ou tiocetal cíclico iônico via transacetilação envolvendo os íons secundários **25c,d** e **26c,d** com **19**.



## V.2.D. CÁLCULOS MECÂNICO-QUÂNTICOS

### ◆ Estabilidade dos cátions furanilas e tiofenilas:

Como foi visto anteriormente, os experimentos CID e reação íon-molécula indicam que a isomerização de **25a,b** e **26a,b** para o correspondente **25c** e **26c** ou **25d** e **26d** podem ocorrer espontaneamente antes da dissociação ou reação. Para investigar esse comportamento, foram feitos CMQ de alta precisão pelo modelo G2(MP2). Nestes cálculos foram incluídas outras duas estruturas isoméricas possíveis para ambos os sistemas iônicos com fórmula  $C_4H_3O^+$  e  $C_4H_3S^+$  (Figura V.36). Os resultados apresentados na Tabela 2 indicam que os íons **25d** e **26d** são mais estáveis que seus correspondentes isômeros **25a,b** e **26a,b**. Note que as diferenças de energia em favor do **25d** (53,1 - 54,7 kcal/mol) e **26d** (26,8 - 18,5 kcal/mol) são mais marcantes para o íon acílio do que para o tioacílio. Esta diferença se dá provavelmente devido a maior estabilidade dos íons acílio quando comparada aos íons tioacílios.<sup>2a,c-d,4,15</sup> Portanto, os CMQ prevêm a ocorrência isomerizações exotérmicas e, conseqüentemente, termodinamicamente favoráveis formando os íons **25d** e **26d**.

A instabilidade dos íons **25a,b** e **26a,b**, ou seja, os possíveis processos de isomerizações que estes íons podem sofrer, justificam o comportamento idêntico apresentado tanto por reações íon-molécula como experimentos CID. A energia de ativação necessária para a etapa de isomerização não foi levado em consideração, por acreditar-se que esta seja facilmente transposta pela energia interna dos íons primários **25a,b** e **26a,b**.

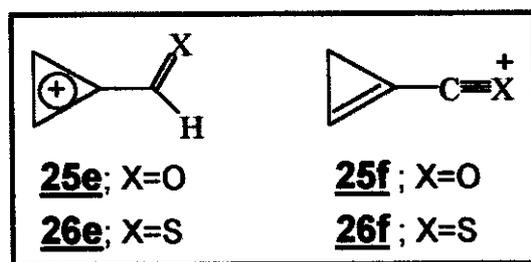


Figura V.36: Estruturas isoméricas de sistemas iônicos com fórmula  $C_4H_3O^+$  e  $C_4H_3S^+$ .

Tabela2: Energias totais e relativas obtidas via cálculos *ab initio* G2(MP2).

Íon	Energia G2(MP2) / hartree	Energia relativa / kcal/mol
<u>25a</u>	-228,59123	53,1
<u>25b</u>	-228,58864	54,7
<u>25c</u>	-228,66919	4,2
<u>25d</u>	-228,67589	zero
<u>25e</u>	-228,65395	13,8
<u>25f</u>	-228,65856	10,9
<u>26a</u>	-551,22860	26,9
<u>26b</u>	-551,24198	18,5
<u>26c</u>	-551,26165	6,2
<u>26d</u>	-551,27152	zero
<u>26e</u>	-551,25964	7,5
<b>26f</b>	-551,26050	6,9

◆ Produtos da reação tipo transacetilação dos íons **23a** e **24a**:

Por analogia com os cetais iônicos cíclicos formados nas reações com íons acílios (Figura V.16, p.18), os cátions dihidrooxazolopiridínicos mostrados na Figura V.29 (p.31) poderiam ser as estruturas esperadas para a reação tipo transacetilação dos íons **23a** e **24a**. Entretanto, existem outras estruturas alternativas que poderiam ser consideradas, as quais estão apresentadas na Figura V.37. Para investigar todas estas possibilidades, um diagrama da superfície de potencial da reação para o isômero **23a** foi elaborado por CMQ. Os resultados estão apresentados na Tabela 3 e compilados na Figura V.38. Note que o íon dihidrooxazolopiridínio foi realmente previsto como o produto mais favorável termodinamicamente (-87,6 kcal/mol), sendo sua formação exotérmica em -22,2 kcal/mol em relação ao aduto inicial. Essa exotermicidade explica a rápida dissociação do aduto original intacto para gerar o cátion dihidrooxazolopiridínio de *m/z* 122. Por outro lado, todos os outros possíveis produtos mostrados na Figura V.37 foram previstos como processos endotérmicos em relação ao aduto original e, portanto, de pouca probabilidade de ocorrência (Figura V.38).

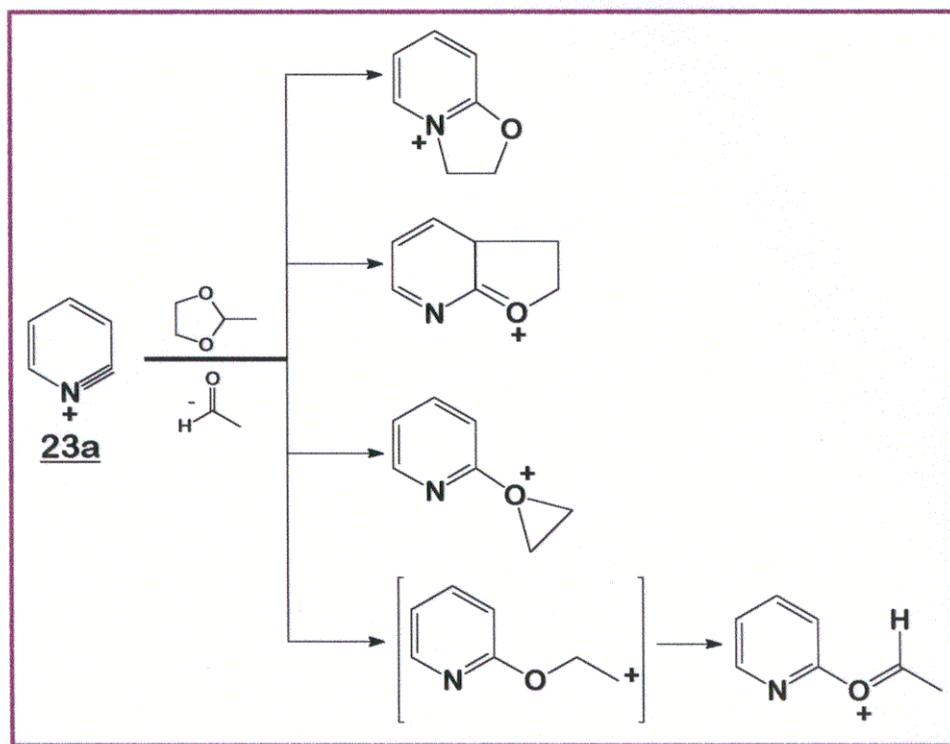


Figura V.37: Possíveis estruturas para o produto da reação de **23a** com **19**.

Tabela3: Energias totais e relativas obtidas ao nível  
MP2/6-311G(d,p)//6-311G(d,p) + ZPE.

Espécies	MP2/6-311G(d,p)//6-311G(d,p) (hartree)	ZPE (hartree)	Energia Total <sup>a</sup> (hartree)
<b>1a</b>	-246,64905	0,08031	-246,57758
<b>19</b>	-306,88788	0,12917	-306,77292
aduto	-553,64634	0,21536	-553,45467
acetaldeído	-153,44077	0,05916	-153,38812
<b>27</b>	-400,23706	0,15181	-400,10195
<b>29</b>	-400,17834	0,15050	-400,04440
<b>30</b>	-400,14558	0,14857	-400,01336
<b>28</b>	-400,18647	0,14634	-400,05623

<sup>a</sup> As energias ZPE foram corrigidas por um fator de 0,89.

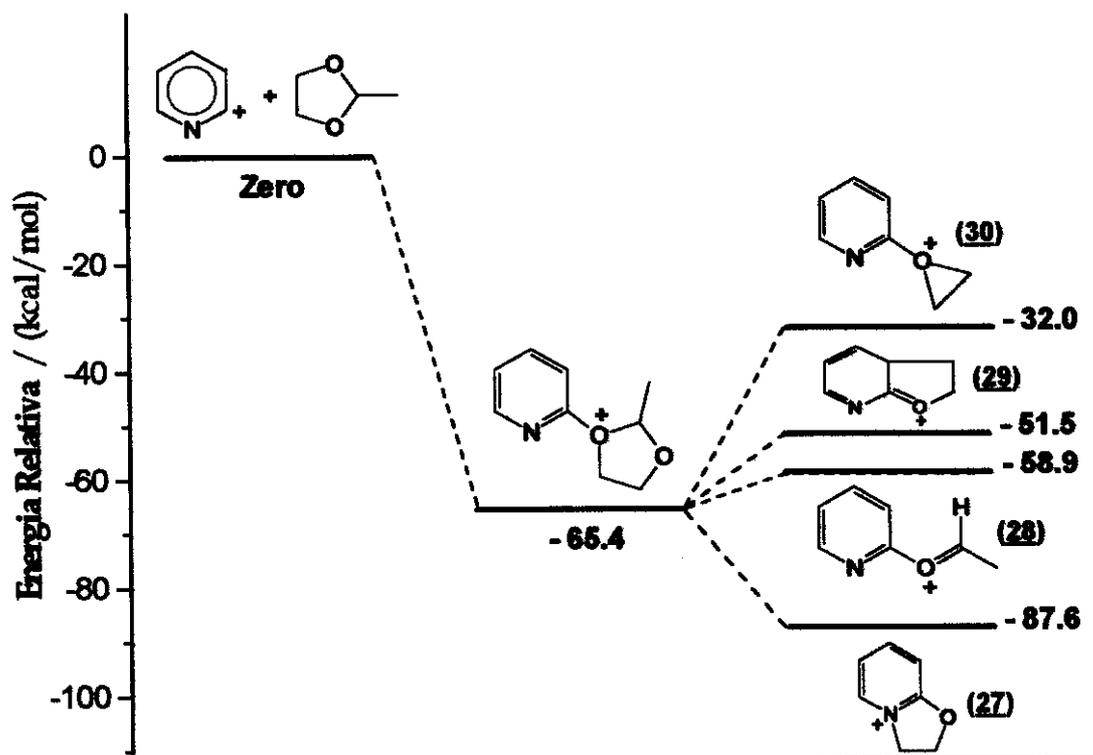


Figura V.38: Diagrama da superfície de potencial da reação tipo transacetilação do íon **23a** com **19** para todos os possíveis produtos via cálculos *ab initio* de alto nível. Note que o acetaldeído, estrutura que não está indicada na figura, é um produto neutro para todos os processos considerados.

## V.2.E. EXPERIMENTOS MS<sup>3</sup>

Os espectros de produtos sequenciais-MS<sup>3</sup> de (**23a**+44u)<sup>+</sup> e (**24a**+44u)<sup>+</sup> estão apresentados na Figura V.39. a e b. Note que estes produtos iônicos se dissociaram exclusivamente para restabelecer o íon reagente **23a** (*m/z* 78) e **24a** (*m/z* 79). Este tipo de dissociação, como já foi mencionado no item V.1.E, é análogo à liberação de compostos carbonílicos via hidrólise dos seus acetais ou cetais e, portanto, característico de produtos de reação de transacetilação. Na Figura V.40 está representado a liberação do íon reagente pela dissociação do produto. Um comportamento similar foi observado para o produto (**25a**+44u)<sup>+</sup>, apresentado na Figura V.39.c. O produto de reação do outro isômero (**25b**+44u)<sup>+</sup> apresentou um espectro de MS<sup>3</sup> igual ao do produto (**25a**+44u)<sup>+</sup>.

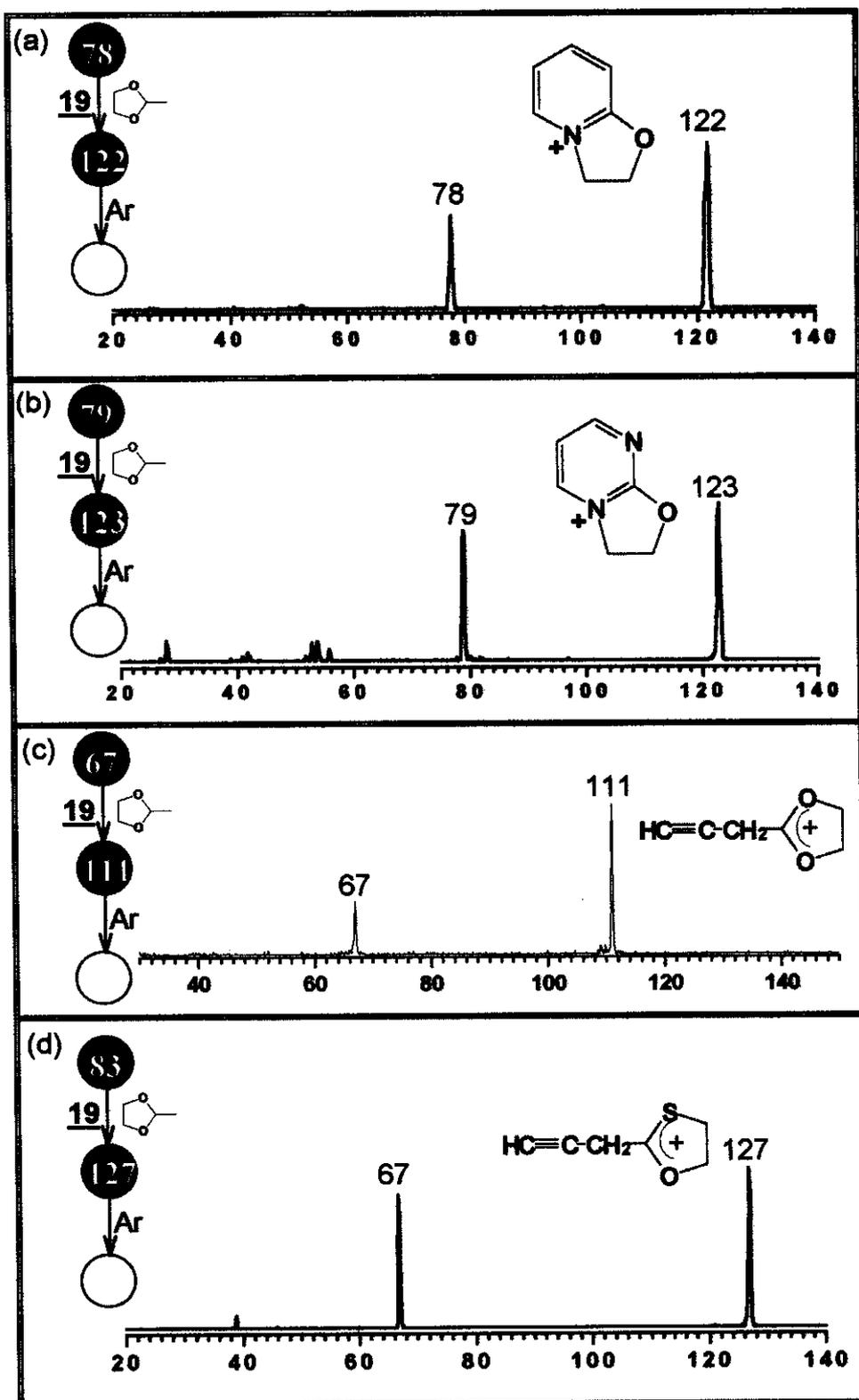


Figura V.39: Experimentos de MS<sup>3</sup> dos produtos de adição de 44u ao (a) cátion piridínio 23a, (b) cátion pirimidínio 24a, (c) cátion furanila 25a e (d) cátion tiofenila 26a.

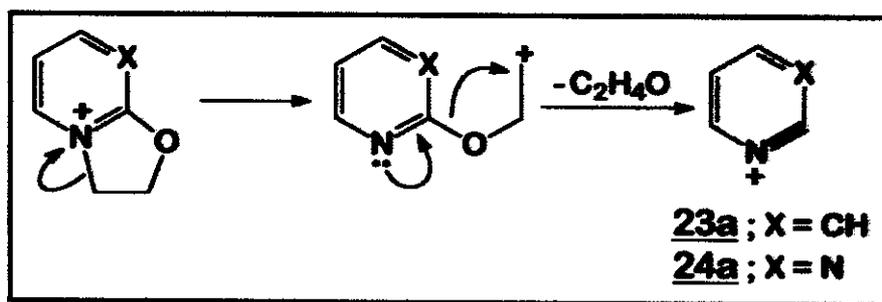


Figura V.40: Restabelecimento do íon reagente **23a** e **24a** via CID do respectivo produto de reação tipo trasacetilação.

É interessante ressaltar, porém, o comportamento CID via  $MS^3$  bastante singular e contrastante para os produtos  $(26a+44u)^+$  e  $(26b+44u)^+$ , o qual pode ser observado na Figura V.39.d. Note que o íon produto se fragmenta principalmente por perda de 16u formando um íon de  $m/z$  67 e um fragmento de  $m/z$  39, ao invés de se dissociar para restabelecer o íon reagente ( $m/z$  83). Este comportamento, que indica a substituição do enxofre pelo oxigênio, é diagnóstico de estrutura de íons tioacílio, os quais se convertem nos íons acílios correspondentes. Recentemente, foi demonstrado que este comportamento de reação/dissociação é característico para íons tioacílio, os quais reagem com acetais cíclicos para formarem “tioacetais iônicos”, que se dissociam exclusivamente, sob condições CID, para formarem íons acílios análogos e mais estáveis.<sup>24,14</sup>

Desta forma, a substituição de enxofre pelo oxigênio observada para os íons que supomos ser os cátions tiofenilas **26a,b**, somente pode ser entendida se assumirmos que, de fato, os íons primários isomerizam-se para formar íons tioacílios, provavelmente, de propargila **26d** (Figura V.27, p.29) antes da reação tipo trasacetilação (Figura V.41). Note também que a dissociação por perda de  $C_2H_4S$  não seria esperada para o produto de reação tipo trasacetilação caso a reação envolvesse realmente os cátions primários de tiofenilas **26a,b** (Figura V.34, p.36).

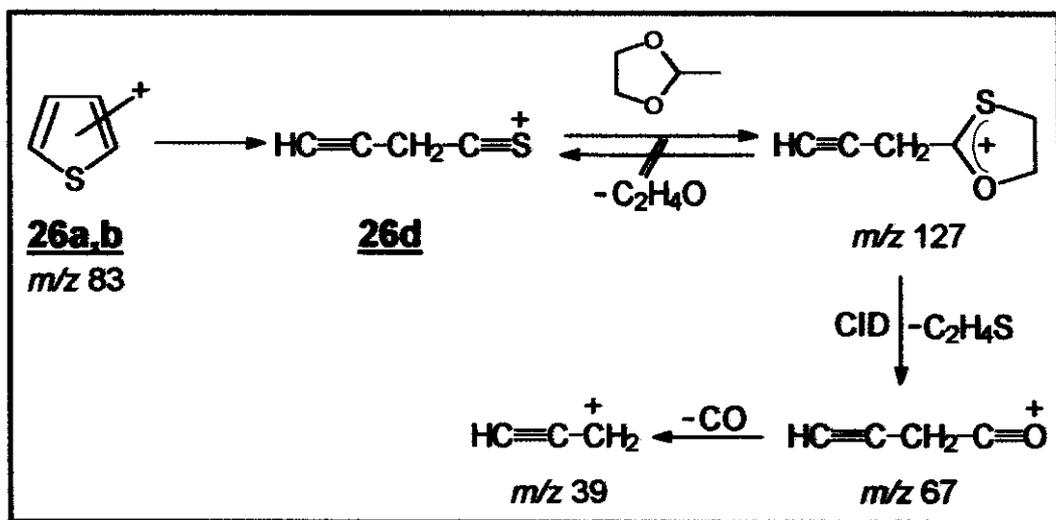


Figura V.41: Esquema representativo da formação do cátion ciclopropenila ( $m/z$  39) a partir da fragmentação do produto (**26a,b**+44u)<sup>+</sup> de  $m/z$  127 via CID num experimento MS<sup>3</sup>.

No caso dos cátions furânicos **25a,b**, o fato dos produtos de adição de 44u se dissociarem para restabelecerem o íon reagente não pode ser usado como indicativo de qualquer uma das estruturas alternativas, **25c** ou **25d**, mas os resultados experimentais CID e teóricos *ab initio* apontam para a ocorrência de uma isomerização que leva ao íon **25d**.

## V.2.F. RESUMO DOS RESULTADOS

Embora os cátions isoméricos pirimidínicos **23a,c** sejam indistinguíveis por CID de baixa energia, o isômero **23a** (íon *orto* aza-benzíneo) pôde ser distinguido dos demais pela sua peculiar reatividade frente a reação tipo transacetilação. Esta reatividade diferenciada é consequência da ativação do sítio de carga pela presença de um heteroátomo adjacente a este sítio. Por outro lado, todos os cátions isoméricos pirimidínicos **24a,c** apresentaram espectros CID distintos sendo, portanto, facilmente caracterizados em fase gasosa. Da mesma forma que o cátion **23a**, o cátion **24a** também reagiu extensivamente por reação tipo transacetilação. Portanto, é possível localizar o sítio de carga dos íons **23a** e **24a,c** via CID de baixa energia e/ou reação tipo transacetilação, o que caracteriza estes ensaios como uma poderosa metodologia para diferenciação destas duas classes de compostos, a saber as piridinas e pirimidinas substituídas. Entretanto, não foi possível a localização dos sítios de carga dos cátions

furânicas 25a,b e tiofênicas 26a,b devido à instabilidade destes em fase gasosa. Um comportamento idêntico foi observado frente às reações íon-molécula e processos CID devido à rápida isomerização dos cátions 25a,b e 26a,b para, provavelmente, os correspondentes íons (tio)acílios de propargila ( $\text{HC}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{O}(\text{S})^+$ ).



### V.3. BIBLIOGRAFIA

1. March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and structure*. John Willey & Sons: New York, 1985.
2. (a) Eberlin, M. N.; Cooks, R. G. *Org. Mass Spectrom.* **1993**, *28*, 679. (b) Vainiotalo, P.; Moraes, L. A. B.; Eberlin, M. N. *Proceedings of the 44th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics 1996*, p. 453. (c) Moraes, L. A. B.; Gozzo F. C.; Eberlin, M. N.; Vainiotalo, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5096. (d) Moraes, L. A. B.; Eberlin, M. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, *10*, 2105.
3. (a) Eberlin, M. N.; Majumbar, T. K.; Cooks, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2884. (b) Eberlin, M. N.; Cooks, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9226.
4. Moraes, L. A. B.; Pimpim, R. S.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8726.
5. Yang, S. S.; Chen, G.; Ma S.; Cooks, R. G.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N. *J. Mass Spectrom.* **1995**, *30*, 807.
6. Cooks, R. G.; Patrick, S.; Kotiaho, T.; McLuckey *Mass Spectrom. Rev.* **1994**, *13*, 287.
7. Stülzle, D.; O'Bannon, P. E.; Schwarz, H. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 279.
8. Moraes, L. A. B.; Pimpim, R. S.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* submetido para publicação.
9. (a) Lossing, F. P. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 139. (b) A.S. Tsai; A. S. Werner; T. Baer *J. Chem. Phys.* **1975**, *63*, 4384. (c) J. C. Holmes; F. P. Lossing *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 249. (d) K. C. Smith; S. G. Lias; P. Ausloos *Combust. Sci. Tech.* **1982**, *28*, 147. (e) P. J. Ausloos; S. G. Lias *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6505. (f) G. Baykut; F. W. Brill; J. R. Eyler *Combust. Sci. Tech.* **1986**, *45*, 133.
10. (a) Radon, L.; Hariharan, P. C.; Pople, J. A.; Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 10. (b) Leszczynsky, B.; Weiner, B.; Zerner, M. C. *J. Chem. Phys.* **1989**, *93*, 139.
11. Gozzo, F. C.; Mendes, M. A.; Sparrapan, R.; Eberlin, M. N. *J. Am. Chem. Soc.* submetido para publicação.
12. (a) Kauffmann, Th. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 543. (b) Den Hertog, H. J.; Van Der Plas, H. C. *Heterocycl. Chem.* **1965**, *4*, 121. (c) Kauffmann, TH.; Wirthwein, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 20.

13. (a) TH. Kauffmann; F. -P. Boettcher *Chem. Ber.* 1962, 95, 949. (b) TH. Kauffmann; H. Marhan *Chem. Ber.* 1963, 96, 2519.
14. Caserio, M. C.; Kim, J. K. *J. Am. chem. Soc.* 1983, 105, 6896.
15. Carvalho, M. de; Juliano, V. F.; Kascheres, C.; Eberlin, M. N. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 2* 1997, 2347.

# CAPÍTULO VI



## VI. CONCLUSÃO GERAL

A espectrometria de massas pentaquadrupolar - QqQqQ se mostra uma técnica altamente versátil e promissora, uma vez que permite a utilização de recursos que são estratégicos no estudo em geral em fase gasosa, tais como espectros de massas de ordens maiores, a técnica ERMS, estudos com marcação isotópica, CID de baixa energia e estudo de reações íon-molécula.

Através da QqQqQ foi possível estudar a reatividade intrínseca de enaminonas em fase gasosa via reação íon-molécula. Os resultados apresentados neste trabalho são originais, visto que não existe nenhum estudo similar na literatura. Através dos importantes recursos oferecidos pela QqQqQ também foi possível a distinção de isômeros estruturais ( $\text{O}=\text{C}=\text{N}^+=\text{C}=\text{O}$  **5** vs  $\text{O}=\text{C}=\text{C}=\text{N}^+=\text{O}$  **6**) bem como dos isômeros de íons heteroaromáticos, o que possibilita localizar substituintes e, portanto, diferenciar isômeros de posição de piridinas e pirimidinas substituídas.

É inegável a generalidade da reação de transacetalização com 2-metil-1,3-dioxolano na distinção em fase gasosa de íons acílio. Neste trabalho também foi mostrado um exemplo adicional da relevante utilidade desta metodologia na localização do sítio de carga de cátions heteroaromáticos.

Os resultados dos cálculos mecânico-quânticos foram de suma importância na interpretação e racionalização dos dados experimentais.

# CAPÍTULO VII



∞ VII. APÊNDICE 1

